

MTA Doktori Pályázat

Doktori Értekezés

**Súlyos betegségek diagnosztikájában  
alkalmazható új hemoreológiai módszerek  
klinikai vizsgálata**

Dr. Bogár Lajos

Pécs, 2008

# TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	6
1. BEVEZETÉS	
1.1. A szeptikus kórfolyamat egészségügyi jelentősége és diagnózisa	7
A szeptikus kórfolyamat diagnosztikai elemei	8
Az intenzív osztályos súlyos szepszis és a szeptikus sokk leggyakoribb kórokozói	11
A szepszis celluláris jelátviteli mechanizmusai	12
A súlyos szepszis diagnosztikai nehézségei	19
1.2. A haematocrit és a vérviszkozitás közötti összefüggések	22
A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása	28
2. CÉLOK	
2.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai	31
2.1.1. A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája	32
2.1.2. A leukocytá antiszedimentáció módosítása <i>in vitro</i> gyógyszerkezeléssel	32
2.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés	33
2.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása	33
2.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel	33
2.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztikájában	33
2.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában	34
2.3. A Hct/VV hányados alkalmazása	34
2.3.1. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai	34
2.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása	34
2.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei	34
2.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben	35
3. MÓDSZEREK	
3.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai	36
3.1.1 A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája	36

3.1.2. A leukocytá antiszedimentáció módosítása <i>in vitro</i> gyógyszerkezeléssel	38
3.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés	39
3.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása	40
3.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel	40
3.2.2. A LAR jelző értéke a bacteraemia diagnosztizálásában	42
3.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában	45
3.3. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai	46
3.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása	48
3.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei	48
3.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben	49
 4. EREDMÉNYEK	
4.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai	51
4.1.1 A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája	51
4.1.2. A leukocytá antiszedimentáció módosítása <i>in vitro</i> gyógyszerkezeléssel	53
4.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés	54
4.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása	56
4.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel	56
4.2.2. A LAR jelző értéke a bacteraemia diagnosztizálásában	57
4.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában	60
4.3. A Hct/VV hányados alkalmazása	63
4.3.1. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai	63
4.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása	66
4.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei	66
4.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben	68
 5. MEGBESZÉLÉS	
5.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai	72
5.1.1. A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája	72
5.1.2. A leukocytá antiszedimentáció módosítása <i>in vitro</i> gyógyszerkezeléssel	75
5.1.3. A LAR és a PMN leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés	77

5.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása	79
5.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel	79
5.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztizálásában	81
5.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában	84
5.3. A Hct/VV hányados alkalmazása	87
5.3.1. A Hct/VV-hányados alkalmazásának alapjai	87
5.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása	90
5.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei	90
5.4.2. A Hct/VV-hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben	92
5.5. A doktori értekezés összefoglalása és gyakorlati hasznosítása	95
 6. IRODALOMJEGYZÉK	 100
6.1. A doktori értekezés irodalomjegyzéke	100
6.2. A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények jegyzéke	110
 7. SCIENTOMETRIAI MUTATÓK	 111
 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	 112

# RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACCP: American College of Chest Physicians (USA)

aPTI: aktivált parciális thromboplastinidő

cGMP: ciklikus guanozil-monofoszfát

CRP: C-reaktív protein

CVP: centrális vénás nyomás

ESzR: erythrocyta szedimentációs ráta

FIO<sub>2</sub>: a belélegzett levegő oxigénfrakciója

GCS: Glasgow Coma Scale

Hct: haematocrit

HO: hemoxigenáz

Hsp: hősokkprotein

IL: interleukin

iNOS: indukálható NO-szintetáz

INR: nemzetközien normalizált arány

IRAK: interleukin-1-receptorhoz társult proteinkináz

JnK: c-Jun NH<sub>2</sub>-terminál kináz

KPT: keringési perctérfogat

LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta

LPS: lipopolysaccharid

MAP: artériás középnyomás

MKK: p38 mitogén által aktivált proteinkináz

MODS: többszervi elégtelenség szindróma

MyD: myeloid differenciálódási faktor

NF $\kappa$ B: nuclearis faktor kappa-B

NO: nitrogén-monoxid

NSz: nem szignifikáns

O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: szuperoxid

OH<sup>•</sup>: hidroxil gyök

ONOO<sup>-</sup>: peroxi-nitrit

PaCO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális szén-dioxid-nyomása

PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása

PAMP: pathogen associated molecular patterns

PARP: poli-ADP-ribóz-polimeráz

PCT: procalcitonin

PGN: peptidoglikán

PMN: polymorphonuclearis

r: lineáris korrelációs koefficiens

ROC: receiver operating characteristic

RRs: szisztolés vérnyomás

SCCM: Society of Critical Care Medicine (USA)

SIRS: szisztémás gyulladásos válaszreakció

SzF: szívfrekvencia

TCT: thrombocyta

TLR: toll-like receptor

TNF- $\alpha$ : tumornecrosis-faktor- $\alpha$

TRAF: tumornecrosis-faktor-receptor által aktivált faktor

VO: véroszlop

VV: vérviszkozitás

# 1. BEVEZETÉS

## 1.1. A szeptikus kórfolyamat egészségügyi jelentősége és diagnózisa

A súlyos fertőzés következtében kialakuló szeptikus kórfolyamat (**1. ábra**) egyre növekvő egészségügyi problémát jelent a Föld minden országában. Az USA-ban megközelítőleg annyi halálesetet okoz, mint az akut myocardialis infarctus. Emiatt a szepszis világszerte az intenzív betegellátás bizonyosan legtöbb halálozással járó betegsége (**1. táblázat**). Az USA-ban a betegség éves incidenciája gyermekeken 2/10.000, a 85 évnél idősebb populációban 262/10.000, miközben a mortalitás a fiatal populációban 10%-os, az idősekben 38%-os [Angus, 2001].

### Infekció,

- ⇒ **SIRS** (szisztémás gyulladásos válaszreakció),
  - ⇒ **szepszis** (infekció és SIRS együtt),
    - ⇒ **súlyos szepszis** (egy szervrendszeri elégtelenség),
      - ⇒ **szeptikus sokk** (a keringés külön definiált),
        - ⇒ **többszervi elégtelenség (2 vagy több**  
szerrendszeri zavar).

**1. ábra. Az infekció és a következményes szeptikus kórfolyamat kontinuitásában elkülöníthető didaktikus szakaszok.** SIRS: systemic inflammatory response syndrome: szisztémás gyulladásos válaszreakció

Nincsenek pontos adatok a szepszis, súlyos szepszis hazai prevalenciájáról és mortalitásáról. Egy legújabb felmérés szerint az USA-ban mintegy 750.000 súlyos szeptikus eset fordul elő évente és ebből 225.000 halálos kimenetelű. Magyarországon az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Országos Szakfelügyelet adatai alapján 2005-ben a

hazai intenzív osztályokon 6.500 beteget kezeltek infekcióval [Bogár 2007]. 80%-ukban a súlyos szepszis tüneteit is diagnosztizálták, és több mint 50%-uk, 3.600 beteg szeptikus sokkossá vált. Ebben a betegpopulációban a súlyos szepszis mortalitása 44%, a szeptikus sokké 57% volt.

**1. táblázat. A hazai intenzív osztályokon a szepszis fokozatainak éves esetszámai és mortalitási arányai 2005-ben [Bogár 2007].**

	SIRS	Szepszis	Súlyos szepszis	Szeptikus sokk
Esetszám/év	11.000	9.600	9.000	6.500
Halálozási arány	10–20%	30–40%	40–50%	50–60%
Összevont halálozás	39%			

SIRS: systemic inflammatory response syndrome: szisztémás gyulladásos válaszreakció

### A szeptikus kórfolyamat diagnosztikai elemei

Az intenzív osztályon kezelt betegben *infekciót* kell diagnosztizálnunk, ha a szövetekben (véráram, légúti nyálkahártya, bőr, húgyutak stb.) mikroorganizmusok jelenlétére utaló *gyanújelek* (láz, váladékozás, erythema, szöveti duzzanat stb.) mutatkoznak. A mikrobiológiai ill. egyéb módszerekkel a mikroorganizmus(ok) jelenlétének igazolása a klinikai diagnózis elengedhetetlen része.

1991-ben az USA-ban rendezett konszenzuskonferencia óta [ACCP/SCCM 1992] a szeptikus kórfolyamatot – didaktikai okokból – szisztémás gyulladásos válaszreakcióra (SIRS), szepszisre, súlyos szepszisre és szeptikus sokkra különítjük el. A SIRS olyan tünetek együttese, amelyek szenzitív módon, de alig specifikusan jelzik a különböző, fertőzőes vagy fertőzés nélküli kórokokra (pl. trauma, égés, pancreatitis) kialakuló gyulladásos folyamatot:



- maghőmérséklet  $< 36,0$  vagy  $> 38,3$  °C,
- tachycardia  $> 90/\text{perc}$ ,
- tachypnoe vagy artériás hypocapnia ( $\text{PaCO}_2 < 32$  Hgmm),
- leukocytaszám  $> 12.000/\mu\text{l}$  vagy  $< 4.000/\mu\text{l}$ , vagy több mint 10% éretlen sejt.

A fenti 4 tünet közül 2 pozitívítása szisztémás gyulladásos folyamatot valószínűsít. Ezekhez az utóbbi években további tüneteket is hozzásoroltak a specificitás növelése érdekében:

- megváltozott mentális állapot,
- jelentős oedemaképződés vagy pozitív folyadékkegyenleg ( $> 20$  ml/ttkg 24 óra alatt),
- hyperglykaemia (vércukor  $> 6,6$  mmol/l diabetes mellitus nélkül),
- a szérum procalcitoninszint (PCT) emelkedése,
- C-reaktív protein (CRP) koncentrációjának emelkedése.

Ha e tünetek bármelyikének megjelenését nem lehet egyéb okokkal (pl. cardialis, pszichés betegséggel vagy gyógyszerhatással) összefüggésbe hozni, a SIRS diagnózisát lehet megállapítani. *Szepszist* akkor diagnosztizálhatunk, ha a bizonyított vagy gyanújelekkel feltételezhető infekcióhoz SIRS-pozitivitás is társul. *Súlyos szepszis* infekcióval összefüggésbe hozható szervi működészavar esetén állapítható meg. Az elégtelen működés oka az artériás hypotensio vagy az izoláltan csökkent szervi vérrellátás. A szöveti keringési zavar következtében pl. laktátacidosis, oliguria, tudatzavar alakulhat ki (**2. táblázat**).

*Szeptikus sokkban* az optimálisnak tekintett intravasalis folyadékbevitel ellenére az artériás hypotensio nem szűnik meg (a **2. táblázat** keringési kritériumai), és ehhez a

szöveti perfusio elégtelenségének a jelei is társulnak (pl. laktacidosis, oliguria, a mentális állapot romlása). Inotrop- vagy vasopressor-támogatásban normotensiós lehet a beteg, azonban a szöveti hypoperfúziós kórjelek és szervi működészavarok alapján szeptikus sokkot kell diagnosztizálni.

**2. táblázat. Súlyos szepszisben jelentkező szervi elégtelenségek kritériumai [Marshall 1995].**

Szervrendszer	Definíció
Légzés	Artériás hypoxia: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300 \text{ Hgmm}$
Keringés	Artériás hypotensio: $\text{RRs} < 90$ vagy $\text{MAP} < 70$ vagy $\text{RRs-esés} > 40 \text{ Hgmm}$
Kiválasztás	Diuresis $< 0,5 \text{ ml/ttkg/óra}$ több mint 2 órán át vagy creatinin $> 180 \mu\text{mol/l}$
Májműködés	Szérumbilirubin $> 35 \mu\text{mol/l}$
Haemostasis	Thrombocytaszám $< 100.000/\mu\text{l}$ , vagy $\text{INR} > 1,5$ vagy $\text{aPTI} > 60 \text{ s}$
Szöveti perfusio	Szérum tejsavszint $> 2,0 \text{ mmol/l}$

(aPTI: aktivált parciális thromboplastinidő, FIO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, a belélegzett levegő oxigénfrakciója; INR: nemzetközien normalizált arány, MAP: mean arterial pressure, artériás középnyomás; PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása; RRs: szisztolés vérnyomás)

*A többszervi elégtelenség szindróma* (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS): kettő vagy több szerv acutan kialakuló súlyos működési zavara, amelynek következtében a homeostasis csak intenzív terápiás beavatkozásokkal biztosítható (**3. táblázat**).

**3. táblázat. A többszervi elégtelenség súlyossági pontozása [Marshall, 1995].**

Szervrendszer	Pontok				
	0	1	2	3	4
<b>Keringés</b> (SzF*CVP/MAP)	< 10	10–14	15–20	20–30	> 30
<b>Légzés</b> (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , Hgmm)	> 300	226–300	151–225	75–150	< 75
<b>Kiválasztás</b> (kreatinin, µmol/l)	< 100	100–200	201–350	351–500	> 500
<b>Májműködés</b> (bilirubin, µmol/l)	< 20	20–60	61–120	121–240	> 240
<b>Haemostasis</b> (TCT-szám, ezer/µl)	> 120	81–120	51–80	20–50	< 20
<b>Központi idegrendszer</b> (GCS)	15	13–14	10–12	6–9	< 6

CVP: centrális vénás nyomás, FIO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, a belélegzett levegő oxigénfrakciója, GCS: Glasgow Coma Scale, MAP: mean arterial pressure, artériás középnyomás, PaO<sub>2</sub>: artériás oxigénnyomás, SzF: szívfrekvencia, TCT: thrombocyt

#### **Az intenzív osztályos súlyos szepszis és a szeptikus sokk leggyakoribb kórokozói**

A szeptikus kórfolyamatot mintegy 90%-ban baktériumok okozzák. Ezen belül a Gram-pozitív kórokozók gyakrabban tenyészhetők a fertőzőes szövetekből, mint a Gram-negatívak (**4. táblázat**). A maradék 10%-ban gombák – elsősorban Candida fajok – ill. egyéb mikroorganizmusok (vírusok, egysejtűek) a szepszis kiváltó okai. Minden intenzív osztályon fontos, hogy rendszeresen ellenőrizzük a helyi epidemiológiai adatokat, mivel lényeges különbségek vannak a különböző kórházak kórokozó-eloszlásában. Az infekció generalizálttá válásában fontos szerepet játszik a szervezet csökkent ellenálló képessége (immunhiányos állapotok), valamint az, hogy milyen gyorsan és mennyire eredményesen tudjuk megszüntetni a szervezetet ért súlyos ártalmat (pl. a vérvesztéses sokkot az intravasalis folyadékpótlással vagy a necroticus szövetek eltávolítását műtéttel).

**4. táblázat. A szeptikus kórfolyamat leggyakoribb mikrobiológiai eredményei hazai felmérés alapján [Bogár, 2007].**

<b>Mikroorganizmusok</b>	<b>%</b>
<b>Gram-negatívak</b>	<b>100</b>
<i>Escherichia coli</i>	36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
<i>Klebsiella</i> fajok	10
Egyéb fajok	25
<b>Gram-pozitívak</b>	<b>100</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	45
Methicillin rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Enterococcus</i> fajok	18
Egyéb fajok	23

**A szepszis celluláris jelátviteli mechanizmusai**

Alapos elemzések kiderítették, hogy az akut coronaria- és cerebrovascularis betegségekhez hasonlóan a szepszis túlélését is elsősorban a kezdeti órákban indított gyors és megfelelő kezelés segítheti [Shapiro 2006]. Sajnálatos módon a szeptikus kórfolyamat követésére ill. az egyes fázisok (1. ábra) azonosítására alkalmas diagnosztikai eszközeink nem tökéletesek. A legegyszerűbb eljárás a szisztémás gyulladásos válaszreakció, azaz SIRS komponenseinek (maghőmérséklet, szívfrekvencia, keringő leukocytaszám és a légzésszám vagy az artériás szén-dioxid-nyomás) vizsgálata. Azonban ezek a tünetek olyannyira aspecifikusak, hogy pusztán rájuk alapozni a szepszis diagnosztikáját nem lehet [ACCP/SCCM 1992, Liaudat 2001]. Jelentős segítséget nyújtanak a gyulladásos mediátorok mint pl. a CRP, a PCT, a tumornecrosis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), az interleukinok

(IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) szérumszintjének mérése, azonban ezek a molekulák bár érzékenyen előre jelzik a fertőzés következtében kialakuló komplikációk kockázati fokát, azonban a specificitásuk elmarad a klinikai igényektől: túl gyakran emelkednek patológias koncentrációtartományba, ahhoz, hogy igazán megbízható jelzőknek tekinthetnénk őket. Ugyancsak nehezíti a szeptikus kórfolyamat felismerését az a tény is, hogy a betegek ún. "immunreaktivitása" jelentős különbségeket mutat: a monocyták és a polymorphonuclearis (PMN) leukocyták aktivált állapotba kerülnek, de a következményes gyulladásos mediátortermelés mégis elmarad a típusostól.

Az elmúlt évtizedekben a szeptikus kórfolyamat tüneteinek hátterében bonyolult sejtelettani folyamatok váltak ismertté. A mikroorganizmusok felszínén olyan ősi eredetű molekuláris minták ("pathogen associated molecular patterns", PAMP) alakultak ki, amelyek az eukaryota sejteken nem találhatóak meg. A kórokozók nyálkahártya-felszíni vagy szöveti inváziójakor a veleszületett immunitás sejtjei, a PMN leukocyták és a monocyták ún. toll-like receptoraikkal (TLR) érzékelik a PAMP-okat [**Medzhitov 1997, Akira 2001, Romics 2003**]. A TLR-ek kulcsszerepe az ezredfordulót követően terjedt el felváltva az addig közismert teóriát, amely a lipopolysaccharidokat (LPS) tekintette az egyedüli exogén tényezőknek a szeptikus kórfolyamat elindításában. Újabban bebizonyosodott az is, hogy az LPS-termelő Gram-negatív baktériumok a szeptikus betegek egy részében egyáltalán nincsenek jelen, és az LPS-ek szérumszintje ritkán van összefüggésben a SIRS súlyosságával valamint a letalitás kockázatával. Továbbá kiderült, önmagában LPS-ekkel nem lehet szeptikus folyamatot indukálni. A régi teória tarhatatlanságát jelezték azok a mérések, amelyek szerint a Gram-pozitív baktériumok termékei, a peptidoglikánok vagy a lipoteikonsav is csak extrémén nagy koncentrációban okoznak szisztémás gyulladást.

A sepszis molekuláris patomechanizmusáról alkotott újabb elmélet értelmében a TLR-eket nem közvetlenül az LPS-ek aktiválják, hanem indirekt módon a PAMP-okra reagálva szűnik meg a receptorok a nyugalmi, suppressált állapota [Cohen 2002, Modlin 2004]. Pl. bizonyos proteázok a 4-es típusú TLR-t (TLR4) aktiválják, ezzel együtt a receptor környezetében a specifikus agonista molekulák a koncentrációját is növelik. A folyamat eredményeképpen a TLR képessé válik arra, hogy exogén és endogén aktivátorok hatására felerősítse a gyulladás intenzitását és ezzel szeptikus szöveti és szervi reakciókat indítson el.

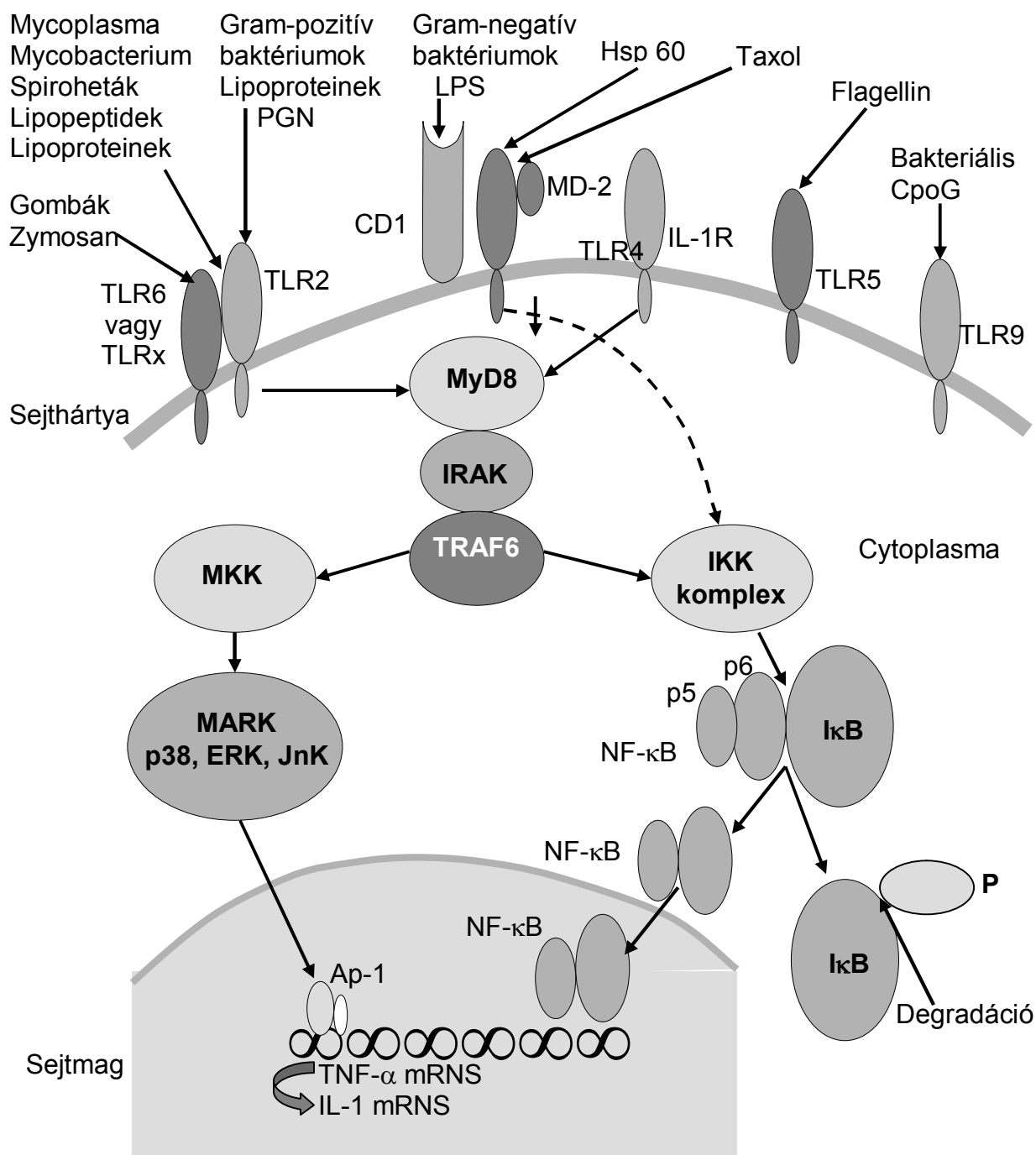
E mechanizmus értelmében a szeptikus folyamatokat gyakran endogén anyagcseretermékek indítják el. Eközben az LPS-ek inkább jelzőmolekulák (markerek) és nem kizárólagos okozók (marker-ek). Több kaszkádfolyamatról és "steril" gyulladásos anyagcseretermékéről feltételezhető, hogy szeptikus szövődeményeket generálhatnak: pl. a coagulációs vagy a complement-kaszkádok (amelyekben proteázok és anaphylatoxinok működnek), phagocyták (ugyancsak proteázokat, pl. elasztázt termelnek), endothelsejtek (amelyek pl. metalloproteinázt képeznek) és számos cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-ek). Ugyanis nemcsak a mikroorganizmusokból származó exogén molekulák, hanem endogén anyagok is elsődlegesen hatnak a TLR-ekre.

A sepszissel kapcsolatos intracelluláris jelátviteli mechanizmus központi molekulája a nuclearis faktor kappa-B (NF- $\kappa$ B), amelyet több száz molekula képes aktiválni. Az NF- $\kappa$ B szokatlanul nagy számú gén átírását szabályozza (2. ábra) [Medzhitov 1997, Akira 2001, Romics 2003, Liu 2006]. Kiderült, hogy az NF- $\kappa$ B aktivációjának gátlásával számos szervi működészavar megelőzhető vagy visszafordítható (pl. megszünteti a kísérleti állatok artériás hypotensióját, javítja a szeptikus myocardialis diszfunkciót, csökkenti az intravascularis coagulációt, mérsékli a PMN leukocyták szöveti kiáramlását és az – endothelium-szivárgás miatt bekövetkező – szöveti vizenyő

kialakulását) [Cohen 2002, Modlin 2004]. Ezekkel a jelenségekkel együtt az NF- $\kappa$ B-gátlás patkányon megakadályozta a többszervi elégtelenséget és a javította a túlélési arányt is [Liu 2006]. A patogén mikroorganizmusokra adott elsődleges, aspecifikus immunválasz során a macrophagok és a dendritsejtek aktivált állapotba kerülnek miközben a mikroorganizmusokat bekebelezik ill. a CD4-pozitív T-lymphocytákból származó cytokinek a felszínükre kötődnek. Ha a macrophagok és a dendritsejtek necrosis-sal elpusztult sejteket kebeleznek be, akkor pro-, ha apoptosis miatt elhalt sejteket phagocytálnak, akkor antiinflammatorikus cytokinválaszt indítanak.

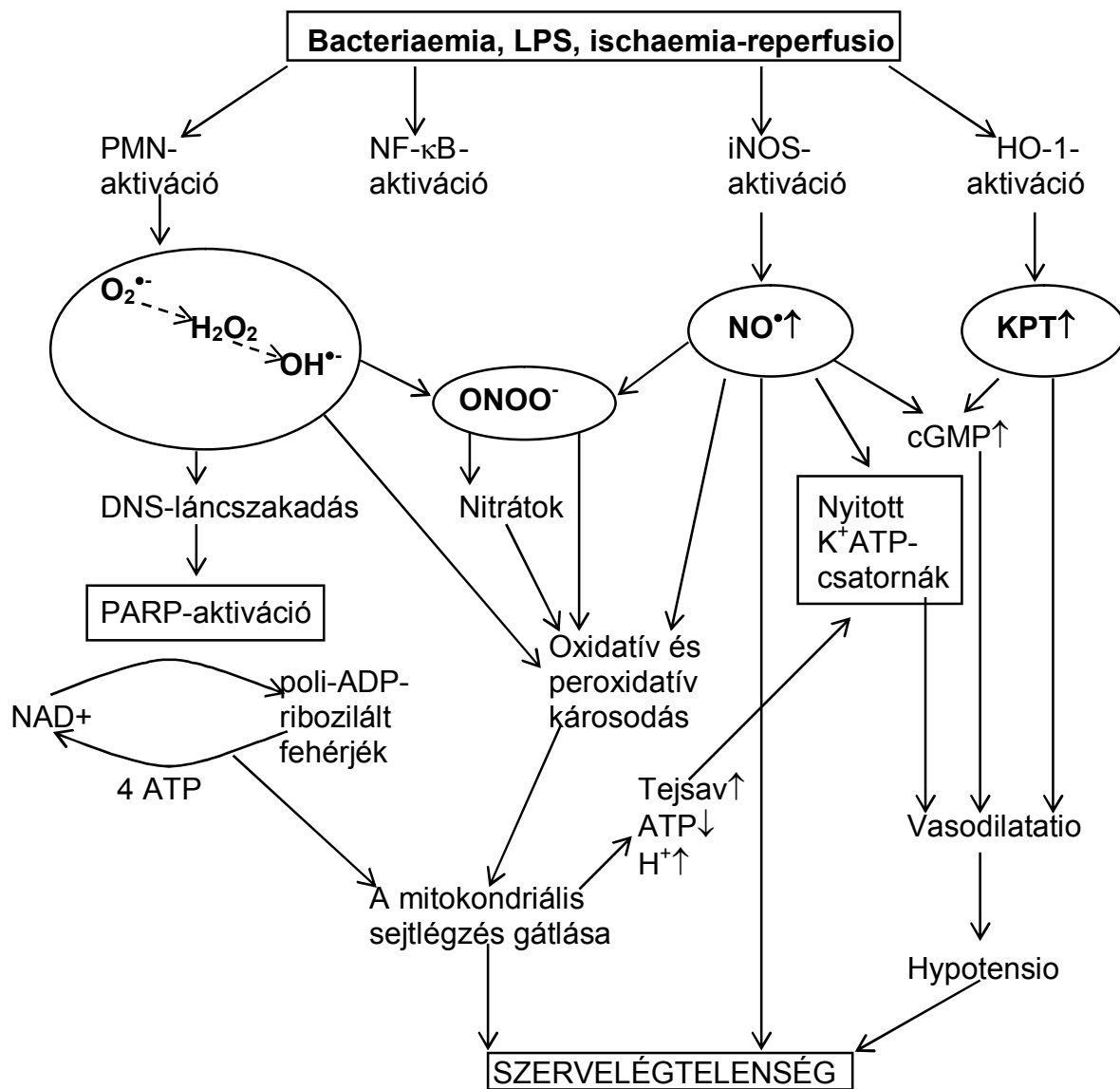
Az endotoxinok jelenlétében a PMN leukocyták egyrészt közvetlenül, másrészt a monocyták által termelt cytokinek ill. a komplementrendszer által aktivált állapotba kerülnek. Specifikus glikoprotein-receptorokkal (CD11b/CD18) az endothelsejtekhez tapadnak. A legfontosabb toxikus mediátorok az oxigén szabadgyökök és a lisosomal is enzimek [Iványi 2003]. A PMN leukocyták a kapillárisok elzáródását, az endothelium permeabilitásának fokozódását és parenchimas sejtek károsodását okozhatják (3. ábra).

Sajnos a cytokinek két, egymással ellentétes hatású (azaz gyulladást fokozó és azt csökkentő) molekulacsoportjainak tagjai sem önmagukban, sem pedig csoportosan nem alkalmasak arra, hogy a szeptikus folyamatok súlyosságát vagy a halálos kimenetelt megjósoljuk velük. Ezek a tények vezették munkacsoportunkat arra a gondolatra, hogy az egyes izolált gyulladásos markerek helyett komplexebb jelenséget, a vérsüllyedés mechanizmusát tanulmányozzuk remélve azt, hogy így teljesebb és korai képet kaphatunk a fertőzések miatt kialakuló aspecifikus immunfolyamatokról, és ezzel a súlyos állapot korai diagnosztikáját segíthetjük.



**2. ábra. A toll-like receptorok (TLR) és az intracelluláris jelátviteli mechanizmus működésének vázlata [Romics 2003].** Hsp 60: hő sokkprotein 60, IKK: IκB kináz, IL-1: interleukin 1, IRAK: interleukin-1-receptorhoz társult proteinkináz, JnK: c-Jun NH<sub>2</sub>-terminál kináz, LPS: lipopoliszacharid, MKK: p38 mitogén által aktivált proteinkinázok, mRNS: messenger RNS, MyD88: myeloid differenciálódási faktor 88, NF-κB: nukleáris faktor κB, PGN: peptidoglikán, TNF-α: tumornecrosis-faktor-α, TRAF6: tumornecrosis-faktor-receptor által aktivált faktor





**3. ábra. A sepszis által kiváltott, szervelegtelenységhez vezető oxidatív stresszfolyamat vázlatos ábrázolása [Liu 2006].** cGMP: ciklikus guanozil-monofoszfát, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrogén-peroxid, HO: hemoxigenáz, iNOS: indukálható NO-szintetáz, KPT: keringési perctérfogató, LPS: lipopoliszacharid, NF-κB: nukleáris faktor κB, NO: nitrogén-monoxid, O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: szuperoxid, OH<sup>•</sup>: hidroxil gyök, ONOO<sup>-</sup>: peroxi-nitrit, PARP: poli-ADP-ribóz-polimeráz, PMN: polymorphonuclearis leukocita

Az erythrocyta szedimentációs ráta (ESzR) a szöveti gyulladással járó betegségek egyszerű, érzékeny, nem-specifikus jelzője. Az 1930-as években állapították meg először összefüggést az akut fázis reakció és az ESzR között [Jakab 1993]. Ugyanis az erythrocyták aggregációját felgyorsítják a nagy molekulájú akut fázis proteinek, közöttük legjelentősebb hatással a fibrinogén. Az aggregáció első fázisa a pénztekercs-képződés, majd ezek a változó hosszúságú pálcákká összekapcsolódott erythrocyták gömb alakú aggregátumokba tömörülnek. E folyamat, amely a szedimentáció első szakasza az alvadásban gátolt nyugalmi vérmintában kb. 5 perc alatt lezajlik anélkül, hogy eközben a vér sejtes elemei és a plazma szétválását észlelnénk [Fabry 1987]. A második szakasz hosszú ideig tart (60–180 perc), ekkor az egyenlő méretű aggregációs gömbök állandó sebességgel süllyednek a plazmában. Ennek eredményeként az erythrocyták és a plazma közötti határréteg megközelítően egyenletes sebességgel halad lefelé. A végső, harmadik szakaszban a vérsejtsüllyedési sebesség lelassul, majd megáll [Fabry 1987].

Részleteiben ismertek azok a fiziko-kémiai jelenségek, molekuláris kölcsönhatások, amelyek az erythrocyták aggregációját befolyásolják [Stoltz 1987]. Azonban a leukocytáknak az erythrocyta szedimentáció közben mérhető mozgási jelenségeiről mindössze egyetlen közlemény található 1970-ből [Cutts 1970]. A szerző egyenes arányosságot állapított meg az erythrocyták szedimentációs sebessége és a leukocyták felfele történő mozgási sebessége között. Nem vizsgálta, hogy a jelenséget milyen egyéb tényezők befolyásolják, szerepet játszik-e ebben a leukocyták tulajdonságainak megváltozása. Feltételeztük, hogy erythrocyta szedimentáció közben a leukocyták áramlását nemcsak az erythrocyta-aggregátumok mozgási sebessége határozza meg. Hipotézisünk szerint a leukocyta-aktivációt követő sejtfajsúlyváltozás és a leukocyták egymással képzett aggregációjának módosulása miatt megváltozik a leukocyták aszcendáló mozgásának gyorsasága az erythrocyta szedimentáció közben. Így feltételeztük, ha a teljes

vér süllyedése közben mérjük a leukocyták elmozdulását, amit a véroszlop felső felében felszaporodó leukocyták száma jelezhet, akkor az acut fázis reakció vizsgálatára érzékeny, a kórélettani változásokat jól követő specifikus teszthez juthatunk. Mivel az általunk kifejlesztett módszer az eredeti Westergren-módszer módosításán alapul, és a leukocytáknak az erythrocyta szedimentációval ellentétes mozgását jelzi, ezért az így mért jelenséget leukocyta antiszedimentációs rátának (LAR) neveztük.

### **A súlyos szepszis diagnosztikai nehézségei**

A súlyos szepszis és a szeptikus sokk diagnosztikájának legfontosabb része a kórokozó azonosítása. Ehhez minden feltételezhető infekciós gócból mintát kell vennünk a mikrobiológiai vizsgálat azonnali elvégzése céljából. A kórokozó tenyésztéséhez az egyik legfontosabb a hemokultúra-minta, amelyet a láz emelkedő fázisában, két, perifériás vénából 20 perc időeltéréssel, a szigorú aszepszis szabályainak betartásával kell nyernünk. Valamennyi mikrobiológiai mintavételre még az első antibiotikum dózis beadása előtt kerüljön sor. Az intenzív osztályon az acut bronchitis és a pneumonia kóroki diagnózisához megbízhatóbb információt ad, ha a vak trachealis aspirátum helyett „mély” légúti mintát nyerünk védett bronchuskefe vagy bronchoalveolaris mosás módszerével. Fontos cél még az is, hogy a súlyos szepszishoz vagy szeptikus sokkhoz vezető infekció miatt vett mikrobiológiai mintából Gram-festéssel és mikroszkópos vizsgálattal akár percekben belül információt kapjunk a feltételezhető kórokozóról.

A szepszis korai diagnózisa nagyon nehéz, mert a kórkép első klinikai és biokémiai jelei vagy alig észrevehetőek, vagy nehezen különíthetők el a nem-infekciózus kórképek okozta tünetektől. Az igazolásul szolgáló mikrobiológiai eredmények értékelésénél mindig mérlegelni kell az álpozitivitás lehetőségét (kontaminált minta), és negatív eredmény

esetén is kétségeink lehetnek a mintavétel, szállítás és tenyésztés minősége miatt. A diagnózis időben történő megállapítását még az is nehezíti, hogy a mikrobiológiai eredmény többnyire napokkal a klinikai tünetek megjelenése után válik ismertté. Ezért sokan keresték, kutatták a szepszis szenzitív és specifikus markereit, mediátorait, amelyek néhány órával a beteg intenzív osztályos felvételét vagy állapotrosszabbodását követően segítik a klinikust a diagnózis felállításában és az állapot súlyosságának megítélésében.

Az elmúlt évtizedben számos mediátor, marker szerepéről készültek klinikai és laboratóriumi tanulmányok, melyek közül a legtöbbet tárgyaltak az IL-1, IL-6, IL-8 és IL-10, a TNF- $\alpha$ , ill. e molekulák receptorai. Egyrészt meggyőző adatok igazolják, hogy a fenti mediátorok szérumszintje megemelkedik szepszisben [Schetz 2005], de legalább annyi közlemény számol be ezen markerek szintjének kóros értékeiről égést, traumát, szívelégtelenséget követően is [Simon 2004, Demling 2005]. Jogosnak tűnnek tehát azok a kritikák, amelyek megkérdőjelezzik a megemelkedett cytokinszintek diagnosztikus jelentőségét, azok nem-specifikus volta miatt. A mai ismereteink alapján a PCT szenzitívebb és korábbi (az infekciót követő 24 órán belül megváltozó) markere a szepszisnek, pontosabban a bakteriális fertőzés súlyosságának, mint a CRP, TNF- $\alpha$  vagy az IL-6 [Da Werra 1997, Molnár 2000, Simon 2004, Clec'h, 2004]. Arról, hogy mely PCT-érték felett lehet az infekciót és következményeként a szepszist súlyosnak tekintenünk, nincs egységes álláspont. Bár a 2  $\mu\text{g/l}$ -es szérumszintet vehetjük határértéknek, azonban egyre többen vélekednek úgy, hogy a PCT-koncentráció napi változását, tehát a marker dinamikáját szükséges figyelnünk [Jensen 2008, Molnar 2008]. Ugyanez a dinamikai szemlélet adhat pontosabb képet az állapotsúlyosságról akkor, ha az infekció következtében kialakult egyes szervi elégtelenségek klinikai tüneteit (3. táblázat) vetjük össze a korábbi értékekkel.

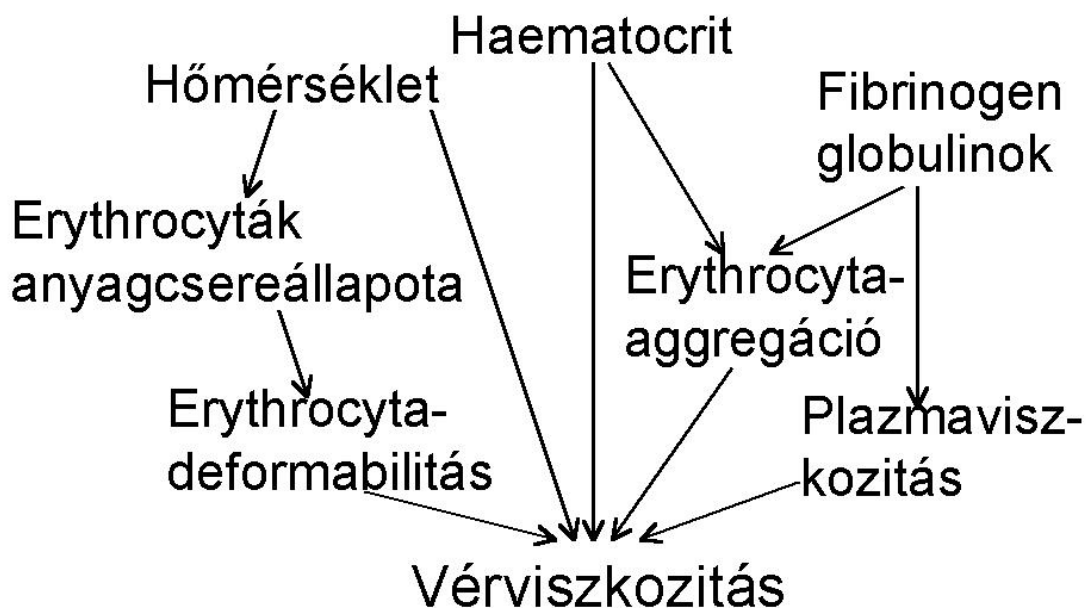
Az intenzív osztályon szeptikus kórfolyamattal kezelt betegek hagyományos tünetei, pl. a SIRS összetevői (maghőmérséklet, szívfrekvencia, keringő leukocyták koncentrációja és a légzésszám vagy az artériás szén-dioxid-nyomás) nem elegendően szenzitívek, a specificitásuk pedig nagyon alacsony fokú ahhoz, hogy a súlyos infekciókkal kapcsolatos diagnosztikus döntéseket segítsék [ACCP/SCCM 1992, **Laudat 2001**]. A szérum IL-6 és IL-8 koncentrációjáról kiderült, hogy magas a negatív prediktív értékük a lázas neutropaeniás betegek bacteriaemiájának jóslásában [**Kern 2001, von Lilienfeld-Toal 2004**]. Hasonlóképpen a szérum PCT szintje nagyon jó (92–100%-os) érzékenységgel, de alacsony (34–43%-os) specificitással tett különbséget a közösségben szerzett [**Chirouze 2002**] ill. a kórházban akvirált [**Laudat 2001**] súlyos infekciók bacteriaemiájának megállapításában felnőtt betegeken. Sem az ESzR-re sem pedig a CRP szérumkoncentrációjára nem lehet alapozni a bacteriaemia-pozitivitás ill. -negativitás előrejelzését, ugyanis a „receiver operating characteristic” (ROC) görbe alatti terület arányai rendre 0,65-nek ill. 0,68-nak adódtak lázas betegeken közvetlenül a kórházi felvétel után [**Laudat 2001**].

Az intenzív osztályokon a súlyos szepszis és a szeptikus sokk a betegek 42%-ában műtét után jelenik meg [**Bogár 2007**]. Az operációk között a nagy testüregek megnyitásával járó beavatkozások a legveszélyesebbek, ezek között is a nyelőcsőtumor-műtétek a legkockázatosabbak. E műtétek posztoperatív szeptikus szövődményei miatt a betegek 10–15%-át veszítjük el [**McCulloch 2003**]. Kiderült, hogy a mellkasi és hasi feltárással járó nyelőcsőtumor-műtétek után a súlyos légúti fertőzés kialakulását a tüdőszövet atelectasiája előzi meg [**Gillinov 1998**]. Tehát a korai diagnózis érdekében nem magát a fenyegető súlyos szepszist, hanem annak előjelét a tüdőben kialakuló atelectasiás oxigénfelvételi elégtelenséget kell diagnosztizálni, mert ez mutathatja a fertőzéses szövődmény előjelét. Azonban korábban nem történtek vizsgálatok annak érdekében, hogy

ezt a patofiziológiai összefüggést tisztázzák. Az a tény, hogy a műtéti tüdőkárosodás gyulladásos hátterében a pulmonalis endothel és epithel valamint a PMN leukocyták interakciója áll – vezetett bennünket a feltételezésre: a posztoperatív tüdőkárosodás súlyosságát a leukocyták antiszedimentációs tulajdonságának monitorozásával is vizsgáljuk.

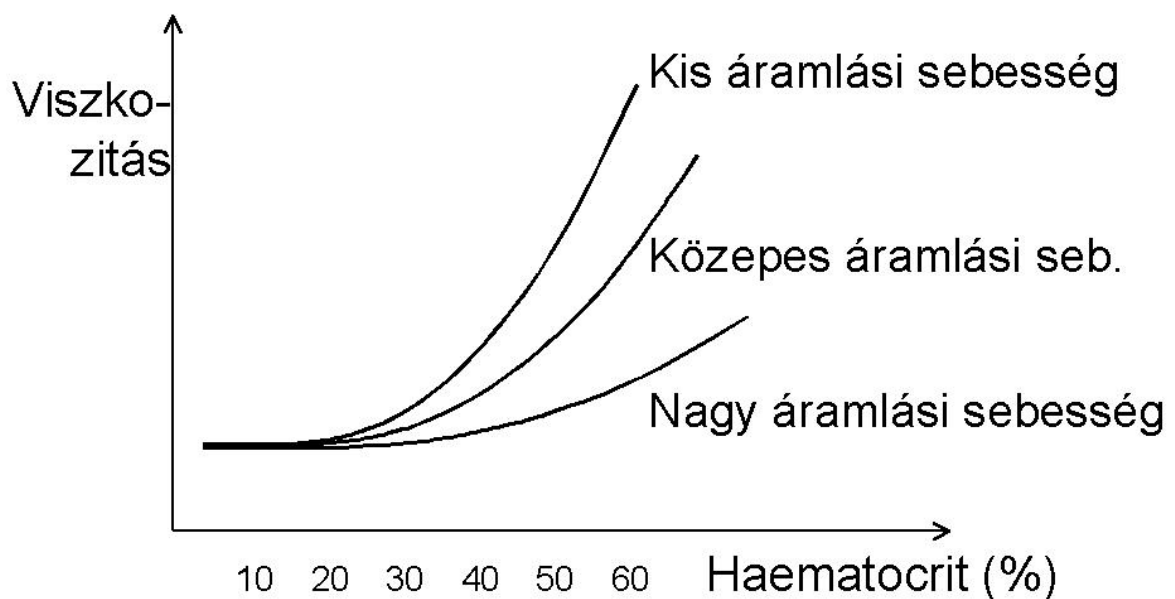
## 1. 2. A haematocrit és a vérviszkozitás közötti összefüggések

Az erythrocytáknak a teljes vérhez viszonyított térfogati aránya, vagyis a haematocritérték (Hct) a vérviszkozitás (VV) legmeghatározóbb tényezője (4. ábra) [Mátrai 1979].



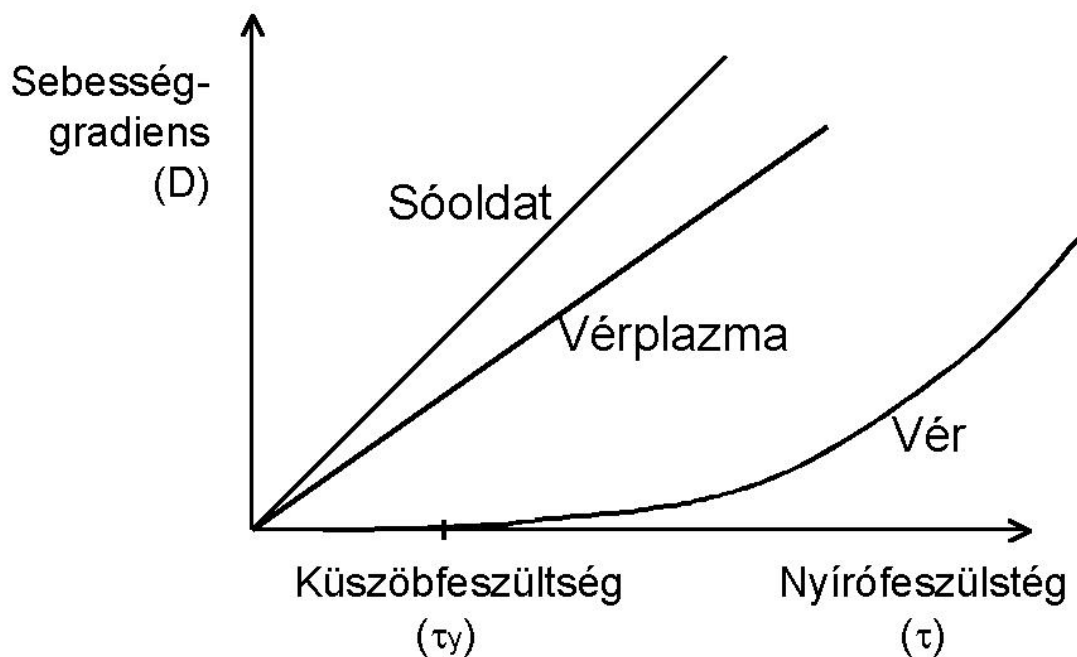
4. ábra. A vérviszkozitást – 300  $\mu\text{m}$ -nél tágabb átmérőjű merev csövekben – meghatározó fizikai és biológiai tényezők, amelyek között a haematocrit a legmeghatározóbb.

A 20 és 60%-os Hct közötti tartományban egyenes arányosság állapítható meg a Hct és a VV logaritmusa között. Eszerint, pl. ha a Hct 35-ről 55%-ra növekszik, akkor  $100\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensnél mérve a vérviszkózitás-emelkedés kétszeres,  $1\text{ s}^{-1}$  esetén háromszoros,  $0,1\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensnél pedig négyszeres. Tehát minél kisebb a laminárisan áramló vérben a rétegek közötti sebességkülönbség (ill. egyszerűbben fogalmazva: minél lassúbb az áramlás), annál jelentősebb a Hct-változás hatása a VV-re (5. ábra).



**5. ábra.** Ugyanannak a vérmintának a haematocrit függvényében – három különböző nyíróerő alkalmazásával mérhető – viszkozitásváltozása. A viszkozításban megjelenő haematocrit-hatás a magasabb értékeken (40–50% felett) egyre kifejezettebb.

A vér viszkozitásának markáns Hct-függése mögött a vér anomális reológiai tulajdonságai rejlenek. A desztillált víz, a sóoldatok és a vérplazma newtoni tulajdonságúak, ugyanis mérhető viszkozitásuk nem függ az áramlási viszonyoktól, mert az aktuális nyírófeszültség és a hatására létrejövő sebességgradiens hányadosa állandó (6. ábra).



**6. ábra. A sóoldat, vérplazma és a vér nyírófeszültség és sebességgradiens összefüggése.** A laminárisan áramlás közben az egyszerű folyadékokra (sóoldatra, vérplazmára) ható kétszeres, háromszoros nyírófeszültség ugyanilyen aránnyal növeli a folyadékrétegek közötti sebességkülönbséget (sebességgradienst). Ezzel szemben a vérben ez a szabály nem mutatható ki.

Ezekkel szemben a só- és kolloidoldatokkal készített erythrocyta-szuspenziók viszkozitása kisfokú sebességgradiens-függést mutat, míg a teljes vér kifejezetten nem-



newtoni jellegű: küszöbfeszültségnél (6. ábra:  $\tau_y$ ) kisebb nyíróerő maradandó alakváltozást, tehát véráramlást nem hoz létre és a nyírófeszültség/sebességgradiens hányadosa, azaz a viszkozitása sem állandó (6. ábra). A jelenség egyik magyarázata a fibrinogén-molekulákon keresztül kialakuló, nyíróerőfüggő erythrocyta-interakciókban rejlik (pénztekercsképződés, aggregáció). A vér nem-newtoni reológiai tulajdonságát okozzák még a  $10\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensnél magasabb tartományban megfigyelhető jelenségek is: az erythrocyták lapjukkal az áramlás irányába rendeződnek, orientálódnak,  $50\text{ s}^{-1}$  sebességgradiens felett passzív alakváltozást, deformációt mutatnak: megnyúlnak, így tovább csökken a mérhető VV nagysága.

Számos betegség tüneteit súlyosbíthatják a vér reológiai tulajdonságainak kedvezőtlen változásai. A cardiovascularis kórállapotokhoz elválaszthatatlanul hozzátartoznak a fibrinogén-koncentráció és a Hct-érték megnövekedése és ezek következtében a globális vagy regionális keringési elégtelenség progressziója. A cardiovascularis betegségekben nagy gyakorisággal megtalálható a plazma- és vérviszkozitás növekedése, ezért a belgyógyászati és sebészeti kezelést ki kell egészíteni hemoreológiai vizsgálatokkal és a szükséges reológiai terápiával. A vérlebocsátás (köpölyözés) évszázadok óta alkalmazott gyógyító eljárás, amely az utóbbi évtizedekben az eltávolított vérmennyiség iso- vagy hypervolaemiás pótlásával egészült ki primer vagy szekunder polycythaemiák kezelésében (cor pulmonale chronicum, congestív szívbetegségek, artériás occlusiók, stroke stb.). A hypervolaemiás módszerrel szemben az isovolaemiás haemodilutio okoz kisebb cardiovascularis kockázatot. Ezzel az eljárással kapcsolatban az elmúlt évek invazív haemodinamikai mérései az alábbi következtetéseket adták.

Nincs egységes, általánosan elfogadott "optimális Hct" az hemoreológiai szakirodalomban. Erre utal az a tény, hogy az egyes közlemények rendkívül eltérő értéket

adnak meg "cél-Hct"-ként. Matematikai megközelítéssel vagy *in vitro* mérésekkel valamennyi közlemény a 30 és 45% közötti tartományt tekintette az oxigénszállító kapacitás szempontjából a legkedvezőbbnek. Izomszövet oxigénnyomásának mérésével az optimális Hct-érték 40–41%-nak adódott claudicatio intermittensben szenvedő betegekben [Höffkes 1996]. A közlemények többségében a 45%-ot meghaladó Hct-értéket csökkenteni javasolják az szöveti perfusio javítása érdekében (pl. cor pulmonale chronicum [Fónay 1994], súlyos kis- és nagyvérköri dekompenzáció, arteria centralis retinae occlusio [Wolf 1989], perifériás artériás occlusio [Ernst 1996], polycythaemia vera [Mikita 1991], hypacusis, tinnitus, vertigo esetén [Pongrácz 1994].

Vitatott, hogy az optimális Hct-tartományon (30% – 45%) belül indokolt-e a még alacsonyabb szint elérése érdekében elvégezni a haemodilútiós kezelést. A javallat mérlegeléséhez vér- és plazmaviszkozitási méréseket kell végezni, valamint a teljes vérképet és a haemostasis-paramétereket is meg kell határozni (vérzési és alvadási idő, prothrombin-érték, aktivált parciális thromboplastin idő, thrombin-idő, fibrinogén-koncentráció). Haemodilútióra csak abban az esetben kerülhet sor, ha a hemoreológiai értékek kórosak, továbbá az alvadási faktorok hígításával nem okozunk közvetlen vérzésveszélyt, és ezzel együtt mérlegeljük az egyéb, krónikus betegségek okozta kockázatot is (pl. gyomor- vagy nyombélfekély) és gyógyszereszedést (véralvadásgátlók, thrombocyta-aggregációgátlók).

Epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy szoros összefüggés található a hemoreológiai faktorok (teljes vér- és plazmaviszkozitás, fibrinogén-koncentráció, Hct-érték) és a cardiovascularis betegségek súlyossága között (szisztolés, diasztolés vérnyomás, hyperlipidaemia, coronaria-elégtelenség, alsó végtagi artériás occlusio stb.). Az eddigi egyik legnagyobb hemoreológiai vizsgálatssorozat, a Monica Project Augsburg és környékének lakosságán, több mint 4.000 fő bevonásával bizonyította a fenti tételt

[Ernst 1988]. A 90-es években végzett Edinburgh Artery Study [Lowe 1996] további adatokkal járult hozzá a véráramlástan faktorok epidemiológiai jelentőségének vizsgálatához. Ezek szerint a hemoreológiai változók a cardiovascularis betegségek progresszióját jelzik főként férfiakban. Kiderült, hogy a kórosan magas plazmaviszkozitás a claudicatio intermittens domináló kockázati tényezője, amely független az arteriosclerosis fokától. További meglepő tényként közölték: a cardiovascularis betegségek tüneteinek progressziójában (cerebrális, coronaria, alsó végtagi artériás elégtelenség) a teljes vér- és plazmaviszkozitás növekedése nagyobb rizikót jelent (relatív kockázat: 1,26 és 1,32), mint az ismert "konvencionális" kockázati tényezők (LDL-cholesterin: 1,19, vérnyomás: 1,21, dohányzás: 1,24) [Lowe 1996].

A cardiovascularis akut kórállapotok (pl. myocardialis infarctus, stroke, vagy alsó végtagi artériás occlusio) patológiás hemoreológiai körülmények között alakulnak ki [Fendler 1979, Mátrai 1979, Caini 1982, Gustavsson 1994]. Az akut vascularis katasztrófák során a hemoreológiai irányú kezelés lehetőségei meglehetősen szűkek. A myocardialis infarctus akut szakában nem vált gyakorlattá a haemodilútiós terápia vagy a kórosan fokozott erythrocyta-aggregáció gyógyszeres csökkentése. A reológiai céllal végzett kezelés csupán a krónikus állapot javításában lehet eredményes, pl. a testsúly csökkentésével, a fizikai aktivitás fokozásával, vasodilatátorok alkalmazásával vagy olyan terápiával, amely közvetlenül befolyásolja a vér áramlási tulajdonságait (az erythrocyták deformabilitásának javítása, a fibrinogén-koncentráció gyógyszeres csökkentése, és az isovolaemiás haemodilútió) [Dormandy 1970, Bogár 1985].

A munkacsoportunknak az 1970-es években végzett mérései [Mátrai 1979] kiderítették, hogy a Hct és a VV közötti összefüggés olyan exponenciális függvénnyel írható le, amelyben a Hct a kitevőben szerepel. 25 évvel később kiderült számunkra, ha pusztán matematikai transzformációval a Hct függvényében nem a VV-t, hanem a Hct/VV

hányadosát ábrázoljuk, akkor az exponenciális függvény fordított U-alakú függvénné alakul. Ez olyan összefüggés, amelynek optimumpontja pontosan definiálható a maximumértékkel a Hct/VV-, vagyis az  $y$ -tengelyen és az optimumhellyel a Hct-, vagyis az  $x$ -tengelyen. A matematikai jelenség irányította a figyelmünket az optimális Hct helyett az optimális Hct/VV értékre. Ennek az összefüggésnek a betegcsoportokon történő vizsgálata volt az elsődleges célunk.

### **A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása**

A cardiovascularis betegségekben számos vizsgálat igazolta, hogy a vér- és plazmaviszkozitás ill. e paraméterek meghatározó tényezői, a Hct és fibrinogénszint az egészségesekhez képest jelentősen emelkedett. Ugyanakkor kiderült az is, hogy a haemodilutiós kezelés lehetőségei szinte minden szív- és érrendszeri betegségben nagyon korlátozottak. Tehát az egyirányú patológiai megközelítés, hogy az emelkedett VV kedvezőtlen véráramlási és oxigénszállítási következményekkel jár – túlságosan leegyszerűsítettnek tűnt a munkacsoportunk számára, főleg annak fényében, hogy a coronariabetegek anaemiát tűrő képessége sokkal rosszabb, mint más érbetegké (tehát a haemodilutiós kezelés eleve kedvezőtlen számukra). Ugyancsak a vérviszkozitással kapcsolatos szemléletváltás szükségességét indokolta az a jelenég is, hogy a cardiovascularis halálozás kockázatával csak a magas Hct-értéket és az emelkedett fibrinogénszintet tudták összefüggésbe hozni, a magasabb vér- és plazmaviszkozitás ilyen hatását nem sikerült igazolni [Danesh 2000].

Több epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy a kóros hemoreológiai paraméterek (emelkedett fibrinogén-koncentráció, plazma- és vérviszkozitás) összefüggésbe hozhatóak a cardiovascularis megbetegedések fokozott kockázatával [Yarnell 1991, Junker 1998,

**Danesh 2000**]. Fowkes és munkatársai 1.600 fős, véletlenszerűen kiválasztott, 55 és 74 év közötti életkorú egyén cardiovascularis rizikófaktorait vizsgálták [**Fowkes 1994**]. Többváltozós varianciaanalízissel igazolták, hogy a fibrinogénszint és a VV szignifikánsan nagyobb súlyú kockázati tényező a férfipopulációban, mint a nőkben. Hasonlóképpen Gudmundsson és Bjelle [**Gudmundsson 1993**] a natív és 45%-os Hct-re korrigált VV-t magasabbnak találták férfiakban, mint nőkben, ennek ellenére a fibrinogénszint és az ESzR a nőkben magasabb volt, mint a férfiakban. A North Glasgow MONICA (MONItoring Cardiovascular disease) vizsgálat 1.238 beteg hosszú távú követésével szilárd bizonyítékokat szolgáltat arról, hogy a fibrinogén a többi tényezőtől független kapcsolatban van az összhalálozás valószínűségével [**Woodward 2003**]. Ez a tanulmány igazolta azt, hogy az átlagos Hct és a VV a férfiakban, a fibrinogénszint viszont nőkben szignifikánsan meghaladja a másik nemben található átlagot.

Korábbi vizsgálatunkkal [**Bogár 2005**] azt tanulmányoztuk, hogy egészségesekben, Raynaud-kóros és hyperlipidaemiás betegeken a Hct és a Hct/VV hányados közötti matematikai összefüggés leírható-e a Gauss-egyenlettel. A fordított U-alakú függvénykapcsolat keresésének motivációját Stadler és munkatársainak a megfigyelése [**Stadler 1990**] is erősítette, ők ugyanis azt találták, hogy vékony csövekben a Hct növelésével addig fokozható az erythrocyta-áramlás sebessége, amíg a VV-emelkedése nem haladja meg a Hct-ét. Ezután az optimális áramlási körülmények – a meredek VV-fokozódás miatt – leromlanak, és csökken az erythrocyta-áramlás. (Az összefüggést a 3. dimenzióba helyezhetjük, ha különböző nyíróerők alkalmazásával ellenőrizzük a Hct és a Hct/VV közötti függvénykapcsolatot.) Az erythrocyták áramoltatási hatékonyságának („erythrocyte transport efficacy”-nek) 0,3 mm-nél kisebb átmérőjű, merev csövekben megfigyelt optimumjelenségét már több évtizeddel ezelőtt leírták és Fahraeus–Lindquist-hatásnak nevezték el [**Lowe 1988**].

Az előzőekben részletezett két megfigyelést, azaz a cardiovascularis kockázati tényezők jelentős nemi különbségeit és a Hct/VV optimumjelenségeit kívántuk kombinálni egy újabb vizsgálattal. Ezért coronariabetegekben a Hct és a Hct/VV hányados közötti összefüggés nemi különbségeit vizsgáltuk. Egy további tanulmányuk tervezéskor azt feltételeztük, hogy a Hct/VV hányados nemcsak a konvencionális cardiovascularis rizikótényezőkkel hozható összefüggésbe, de talán alkalmas lehet arra is, hogy a betegek mortalitásának kockázatát jelezze. Ennek a feltételezésnek a teszteléséhez retrospektív elemzést végeztünk olyan betegpopuláción, amelyben súlyos fokú coronaria-stenosisokat találtunk koronarográfiával.

## 2. CÉLOK

Az értekezés két új hemoreológiai vizsgálati módszer betegségprognosztikai alkalmazását elemzi. A két eljárás, a leukocyták antiszedimentációja és a Hct-nak a VV-vel képzett hányadosának alkalmazása nem egymástól távoli, kapcsolat nélküli módszerek. Ugyanis a vér áramlástan, a hemoreológia évtizedek óta két fő szakterületre, a mikro- és makro-hemoreológiára bontható. Az előbbi az egyes vérsejtek fizikai tulajdonságait, pl. deformabilitását vizsgálja, az utóbbi a teljes vér és a vérplazma viszkozitásával foglalkozik. Tehát az értekezés két fő témája egy töről, a hemoreológiából fakadnak.

Indokolni kell azt is, hogy a két módszer tesztelése miért két, egymástól teljesen különböző betegcsoporton történt. (Az egyik a szeptikus kórfolyamatok, a másik a szív és érrendszeri betegségek csoportja.) Az értekezésben történt összevonásuknak történeti oka van, ugyanis – a helyi, intézményi egészségügyi szervezési okok miatt – az általános intenzív terápiás betegellátásból csak 8 évvel ezelőtt vált ki az akut cardiovascularis kórállapotok kezelésének feladata. Tehát az értekezésben tárgyalt betegcsoportok kezelése a szerző mindennapi feladatai közé tartoztak, tartoznak.

### 2.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai

A leukocyták élettani és patológias jelenségeinek tanulmányozásához általában izolálnunk kell őket a vér egyéb sejtjes elemeitől. Még a flow cytometriás mérések is hosszas előkészítést tesznek szükségessé. Dougherty, Calvano és Van den Akker megfigyelései arra hívták fel a figyelmet, hogy a gradienscentrifugálással végzett lymphocytá-izolálás során nagy mennyiségű „könnyű” granulocytá (PMN leukocytá) „szennyezi” a lymphocytákat, ha a vérminta infekciótól szenvedő betegektől származott [Dougherty

1981, Calvano 1988, van den Akker 2008]. A közlemények mindössze „szennyezést” említettek, és nem javasolták a jelenség diagnosztikai hasznosításának lehetőségét.

A leukocyták szedimentációs tulajdonságainak tanulmányozásával olyan új laboratóriumi módszer kifejlesztése volt a célunk, amely érzékenyen jelzi a leukocyták funkcionális állapotváltozását. Feltételeztük, hogy a leukocyták aspecifikus, a korai infekciós szakban lezajló aktiválódása miatt megváltoznak a szedimentációs tulajdonságaik is. Eközben a leukocyták alaptulajdonságai jelentősen megváltozhatnak, és nem azokat a sajátosságokat tükrözik, amelyek a keringő vérben is jelen vannak. A módszerünkben az alvadásában meggátolt vér egy órás, szobahőmérsékletű tárolása a lehetséges minimális beavatkozás, így a leukocyták a saját plazmakörnyezetükben inkubálva olyan tulajdonságokat mutathatnak, amelyek leginkább megközelítik az *in vivo* feltételezhető jelenségeket.

#### **2.1.1. A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája**

Elsőként azt vizsgáltuk, hogy miként írható le a leukocyták szedimentációs folyamatának időbeli dinamikája. Azt kerestük, hogy a leukocyták mozgása pusztán tükörképe-e az erythrocyták süllyedésének vagy a jelenség tartalmaz-e eredendően a leukocyták állapotváltozásaival kapcsolatba hozható független dinamikát. Ennek tisztázása érdekében tanulmányozni terveztük, hogy a LAR milyen egyéb, egyszerű gyulladásos laboratóriumi vizsgálattal hozható összefüggésbe. Ezekkel együtt a leukocyta antiszedimentációs módszer reprodukálhatóságának ellenőrzését is terveztük.

#### **2.1.2. A leukocyta antiszedimentáció módosítása *in vitro* gyógyszerkezeléssel**

Célunk volt olyan gyógyszerek *in vitro* hatásának vizsgálata, amelyekről ismert, hogy csökkentik a gyulladásos reakció intenzitását ill. módosítják a leukocyták



sejtmembránjának tulajdonságait. Emiatt választottuk ki a protamint, prednizolont és a lidocaint, hogy a terápiás koncentrációikkal ill. az ezt meghaladó töménységükkel csökkenthető-e a fokozott leukocytá antiszedimentáció.

### **2.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés**

Feltételeztük, hogy az egyórás szedimentáció után a süllyedékes véroszlop középvonala alatti és feletti vérminta sejtméretében és a sejtszerkezetében egymástól eltérő PMN leukocytákat, monocytákat és lymphocytákat tartalmaz. E feltételezés tesztelését flow cytometriás módszerrel végeztük.

## **2.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása**

### **2.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel**

Célunk volt azt ellenőrizni, hogy a LAR-érték szignifikánsan különbözik-e a SIRS tüneteivel intenzív osztályon ápoltságú betegek és az egészségesek között. Tanulmányozni akartuk azt is, hogy a leukocyták antiszedimentációja milyen módon korrelál a szeptikus kórfolyamat által indukált gyulladásos válasz intenzitásával.

### **2.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztikájában**

Tanulmányozni terveztük, hogy a PCT- vagy a LAR-vizsgálat prediktív értéke magasabb-e a bacteriaemiás és a nem-bacteriaemiás láz elkülönítésében intenzív osztályon ápoltságú betegeken.

### **2.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában**

Célunk volt, hogy ellenőrizzük, vajon a hagyományos vagy az újabbnak tekinthető akut gyulladásos markerek (SIRS-összetevők, CRP vagy PCT, LAR) jósolják-e pontosabban a nyelőcsőtumor-műtét utáni 3. napra kialakuló súlyos légzési elégtelenség kezdetét.

## **2.3. A Hct/VV hányados alkalmazása**

### **2.3.1. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai**

Célként annak vizsgálatát tűztük ki, hogy az új paraméter – a feltételezésünknek megfelelően – bifázisos módon függ-e a Hct-től, és az összefüggés megfelelően írható-e le a Gauss-függvénnyel.

## **2.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása**

### **2.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei**

Tekintettel arra, hogy számos ismert cardiovascularis rizikófaktor eltérő súllyal jelenik meg férfiakban és nőkben, vizsgálni kívántuk, hogy a Hct/VV hányados milyen nemi különbségeket mutat ill. e paraméter korrelációja más cardiovascularis paraméterekkel eltérő-e a két nem coronariabetegein.

#### **2.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben**

Ellenőrizni kívántuk, hogy az alacsony értékű Hct/VV hányados a feltételezéseinknek megfelelően valóban a cardiovascularis mortalitási független kockázati tényezőjének tekinthető-e.

### **3. MÓDSZEREK**

Az értekezésben leírt vizsgálatok mindegyike a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével ill. a bevont egészségesek, betegek vagy hozzátartozóik szóbeli ill. írásbeli felvilágosítása és hozzájárulása után történt.

#### **3.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai**

##### **3.1.1 A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája**

###### **Vizsgálati alanyok**

5 ml vénás vért vettünk 13 egészséges önkéntesből (átlagos életkor  $31,2 \pm 8,3$  év, SD, 7 nő) és 15, intenzív osztályon ápolott betegből (életkorátlag  $63 \pm 14$  év, 6 nő). A minták a vérsüllyedés vizsgálatára alkalmas, 1,25 ml Na-citrátos desztillált vizet tartalmazó szabványos csövekbe kerültek (Becton–Dickinson Vacutainer, Meylan, Franciaország). A betegek közvetlenül tumorresectiós műtét után kerültek az intenzív osztályra: hétnek nyelőcső-, nyolc betegnek gyomortumora volt és vérvételekre a 3. és a 6. posztoperatív nap között került sor.

###### **A LAR mérésének 1. módszere**

A Westergren-féle vérsejtsüllyedéses vizsgálatot [ICSH 1993] módosítottuk azzal a céllal, hogy a szedimentáció közben mérhető legyen a leukocyták mozgása. Az eredeti Westergren-eljárásnak megfelelő méretű, de nem üvegből, hanem szilikonból készült csöveket (belső átmérő 2,5 mm, a véroszlop magassága 200 mm) állványhoz rögzítettünk és ezekbe egyenként 0,98 ml-t injektáltunk a süllyedéses vérvételi csövek vérmintáiból. Az

egyórás szedimentálódási idő alatt 10 percenként egy-egy szilikon csőből – a véroszlop 100 mm-es, tehát felezőpontjához rögzített, 0,5 mm átmérőjű oldalcsövén keresztül – eltávolítottuk a véroszlop felső 50%-át. Az eredeti ill. a süllyedés utáni erythrocyta- és leukocytaszámot automata vérsejtszámlálóval határoztuk meg (Coulter Counter CBC5, Coulter Electronics Ltd., Luton, Egyesült Királyság). Az eredményt a relatív sejtkoncentrációval fejeztük ki, 1,0-nek véve a szedimentáció előtti minták sejtkoncentrációját. Ily módon azoknak az erythrocytáknak és leukocytáknak a viszonyszámát kaptuk, amelyek a véroszlop középvonalát, vagyis a 100 mm-es szintet – a felfele ill. lefele irányuló átrendeződéssel, 10 perces időfelbontásban – átlépték. (Egy későbbi méréssorozatban a fenti leukocyta-arányszámot, vagyis a LAR-t 25 egészségesen a 15. szedimentációs percben határoztuk meg.) A továbbiakban a LAR-eredményeket az egyórás szedimentáció után adtuk meg, az ettől eltérő körülményt külön jelöltük. Az ESZR-t, vagyis az erythrocyták és plazma közötti határréteg szintjét mm-ben adtuk meg az egyórás süllyedési idő után. A két vizsgálat reprodukálhatóságát 3 egészséges egyén egyenként 8 vérmintájának sorozatmérésével határoztuk meg.

### **Laboratóriumi mérések**

A leukocyták idegen felszíni tapadáskéességének méréséhez MacGregor és munkatársai módszerét [MacGregor 1974] módosítottuk. A konzervvér leukocyta-mentesítésére szolgáló nylon rostokból (Erypur®, Organon Teknika, Boxtel, Hollandia) 75 mg-ot 2 ml-es műanyagfecskendőbe helyeztünk. A rosthengert 0,5 ml-es térfogatra komprimáltuk, majd a függőleges fecskendőbe 2 ml vérmintát pipettáztunk. Az adherenciát a rostokon rekedt leukocyták arányának százalékával jellemeztük oly módon, hogy a szűrlet és az eredeti minta leukocytaszámát megmértük és 100%-nak vettük a szűrletlen minta leukocytaszámát.

A VV-t rotációs viszkoziméterrel mértük (Low Shear 100, Contraves AG, Zurich, Svájc), 37,0 °C-on, 0,54 s<sup>-1</sup> sebességgradiensén. A Model MA-1 (Myrenne GmbH, Roetgen, Németország) típusú aggregométerrel határoztuk meg az erythrocyták aggregációját. A fibrinogén koncentrációját a Clauss-féle módszerrel mértük.

### **Statisztikai elemzés**

Az adatredukcióhoz – normális eloszlás esetén – a számtani átlagot és standard deviációt alkalmaztuk. Az ettől eltérő eseteket külön jelöljük. A variációs koefficiens úgy határoztuk meg, hogy egy méréssorozat standard deviációjának és a mérések számtani átlagának hányadosát számítottuk. Az adatok elemzéséhez a Student *t*-tesztet és lineáris regressziós analízist használtunk. Az ettől eltérő statisztikai módszerek alkalmazását külön jelöljük.

### **3.1.2. A leukocytá antiszedimentáció módosítása *in vitro* gyógyszerkezeléssel**

#### **Vizsgálati alanyok**

24, intenzív osztályon ápolott betegtől vettünk 5 ml vért a „Módszerek” fejezet elején leírt etikai szabályok betartásával. A mintavételekre az elektív hasi műtéteket követő első hat napon került sor. A vérmintákat 8-as csoportokba osztva *in vitro* 3 különböző gyógyszerhatásnak tettük ki. Az első csoportban protamint (Protamin 1000, Roche, Budapest, koncentrációk: 1, 10 és 100 NE/ml), a másodikban prednizolont (Di-Adreson F aquosum, Organon, Budapest, koncentrációk: 0,5, 1,0 és 2,0 mmol/l) a harmadik mintacsoporthoz lidocaint adtunk (EGIS Rt., koncentrációk: 1,0, 2,0 és 4,0 mmol/l). Kontrollnak a natív mintát és az izotóniás NaCl-oldattal kezeltet használtuk. A vérmintákat

37 °C-os vízfürdőben 30 percig inkubáltuk, majd elvégeztük a leukocyt antiszedimentációs tesztet.

### **Laboratóriumi mérések**

A leukocyták egyórás antiszedimentációjának mérésére a **3.1.1.**-ben leírt módszert alkalmaztuk.

### **Statisztikai elemzés**

A gyógyszerhatás elemzését Wilcoxon-tesztel végeztük a Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 10.0 verzió segítségével.

### **3.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés**

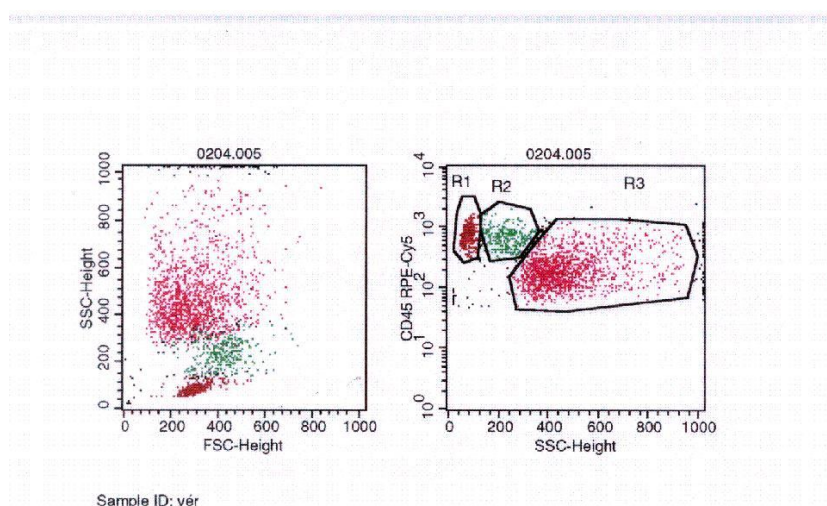
#### **Vizsgálati alanyok**

5 ml vénás vért vettünk 8 egészséges egyéntől (átlagéletkor  $34 \pm 6$  év, 5 nő) és 8 szeptikus betegből (életkorátlag  $57 \pm 12$  év, 2 nő). 3 beteget nyelőcsőtumor-, további hármat gyomortumor-resectio és 2 beteget pedig súlyos baleseti sérülés miatt kezeltük intenzív osztályon. A mintavételekre 1–3 nappal a nosocomialis pneumóniájuk kialakulása után került sor, miközben valamennyi beteg a súlyos szepszis állapotában volt az „American College of Chest Physicians” és a „Society of Critical Care Medicine” konszenzuskonferenciáján megállapított kritériumok alapján [ACCP/CCMS 1992].

### **Laboratóriumi mérések**

A leukocyták egyórás antiszedimentációjának mérésére a **3.1.1.**-ben leírt módszert alkalmaztuk. A leukocyták immunfluoreszcenssel történő jelöléséhez a

posztszedimentációs alsó és felső véroszlopfélből vett, 0,1 ml-es vérmintákat használtuk. Ezeket 0,3 ml foszfát pufferoldatban hígítottuk, majd R-phycoerythin-Cy5 fluoreszcenssel konjugált monoklonális CD45 antitestet (DAKO A/S, Dánia) adtunk hozzá a gyártó által javasolt koncentrációban. A sejtuszpenziókat szobahőmérsékleten 45 percig inkubáltuk, majd kétszer foszfát pufferoldatban átmostuk. Az erythrocytákat nem haemolysáltuk, hogy a leukocyta- eredeti sejt méretét és egyéb sejtélettani tulajdonságait ezzel az eljárással nehogyan megváltoztassuk. A flow cytometriás analízist FACSsort készülékkel végeztük (Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, Californai, USA). Az adatokat Cell Quest program (BDIS) segítségével dolgoztuk fel: a lineáris „forward scatter/sideward scatter” ábrázolás alapján azonosítottuk a leukocyta- különböző szubpopulációit és logaritmikusan detektáltuk az immunofluoreszcens jeleket (**7. ábra**). A gyűjtött adatokat 1024 csatornára digitalizáltuk. 10.000 sejtet mértünk minden mintából, a diszkriminációs kapukat a PMN-, monocyta- és lymphocyta-csoportok közé helyeztük. Az erythrocyta- jeleit a CD45 aktuális detektálási határának megfelelő beállításával zártuk ki.



**7. ábra. A flow cytometriás vizsgálattal azonosított lymphocyta- (R1), monocyta- (R2) és polymorphonuclearis leukocyta-szubpopulációk (R3).**



**A statisztikai elemzést a 3.1.1.-ben leírt módon végeztük.**

## **3.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása**

### **3.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel**

#### **Vizsgálati alanyok (a leukocyta szubpopulációk méréséhez)**

35 egészséges felnőttől (átlagéletkor:  $31,2 \pm 8,3$  év, 24 nő) és 46 betegől vettünk vért a 3.-nál leírt körülmények betartásával. A betegek elektív műtéteket követően általános intenzív osztályon feküdtek (élethetkorátjuk  $57,6 \pm 12,3$  év, 17 nő). A műtétek gastrointestinalis szervek resectiói voltak, az esetek többségében ( $n = 31$ ) neoplasia miatt (nyelőcső, gyomor, vastagbél, máj), 8 betegen akut pancreatitis miatt, 7 betegen pedig egyéb okok miatt végeztek műtétet.

#### **Vizsgálati alanyok (a SIRS méréséhez)**

15 betegől (átlagéletkor  $63 \pm 14$  év, 6 nő) vettünk vért. 7 betegen thoraco-laparotomiás nyelőcső-resectiót, 8 betegen pedig teljes vagy subtotalis gyomor-eltávolítást hajtottak végre valamennyit neoplasia miatt. A betegeket a műtét utáni időszakban általános intenzív osztályon kezeltük.

#### **Laboratóriumi mérések**

Az egyórás erythrocyta szedimentációs és leukocyta antiszedimentációs mérésekre, a leukocyta-adherenciavizsgálatra valamint a vérsejtszámok meghatározására a 3.1.1.-ben leírt módszereket alkalmaztuk. A leukocyta-szubpopulációk koncentrációjának mérésére vérkenetvizsgálatot végeztünk May-Grünwald-Giemsa-festéssel. A CRP-koncentrációt

immunturbidimetriás módszerrel mértük (Hitachi 704, Japán, antiszérum: Orion Diagnostics, Helsinki, Finnország), a vérgázanalízist (AVL 995, AVL List GmbH, Biomedical Instruments, Graz, Ausztria) végeztük. A SIRS-pontszámot az American College of Chest Physicians és a Society of Critical Care Medicine konszenzuskonferenciájának 1992-es ajánlásai alapján [ACCP/SCCM 1992] határoztuk meg az 1., 3. és 5. (vagy 6.) kezelési napokon oly módon, hogy a leghatározottabb adatokat vettük figyelembe, egy-egy pont hozzárendelésével (testhőmérséklet  $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  vagy  $< 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , szívfrekvencia  $> 90/\text{perc}$ ,  $\text{pCO}_2 < 32\text{ Hgmm}$  és perifériás leukocytaszám  $> 12.000/\mu\text{l}$  vagy  $< 4.000/\mu\text{l}$ ).

### **Statisztikai elemzés**

A gyógyszerhatás elemzését Wilcoxon-tesztrel végeztük a Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 10.0 verzió segítségével. A SIRS-mérések elemzéséhez Student  $t$ - és az ANOVA tesztekkel használtunk.

### **3.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztizálásában**

#### **Vizsgálati alanyok**

39, az intenzív osztályunkra felvett beteget (11 nő, átlagéletkor 56 év, tartomány: 37-től 78-ig) válogattunk be a tanulmányba a „Módszerek” fejezet kezdetén leírt kautélák betartásával. 32 beteg közvetlenül az elektív nagy műtét után került felvételre (11 esetben nyelöcsődaganat-eltávolítás, 6-nál teljes gastrectomia, további 6 esetben hemicolectomia, 5-ben Whipple-műtét és 4 betegnél tüdőlebeny-resectio történt). 7 beteget nem sebészeti okok miatt vettünk fel. A malignus hematológiai betegség ill. a 48 óránál nem régebben

alkalmazott antibiotikumkezelés kizáró tényezők voltak (kivéve a műtét előtt fél órával adott profilaktikus dózis).

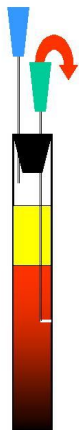
### **Vizsgálati eljárások**

Ha a beteg hónalji hőmérséklete a felvétel után először meghaladta a 38,4 °C-ot, a femoralis vénából megfelelő aszeptikus körülményeket biztosítva 15 ml vért vettünk aerob és anaerob hemokultúrák tartályokba (BacT/ALERT, Biomerieux, Durham, North Carolina, USA). A hemokultúra-edényeket maximum 7 napig automata analizátorokban inkubáltuk. Gram-festés és kioltás történt a mikroorganizmusok azonosítása és antibiotikum-rezisztenciájának meghatározása céljából. Közvetlenül a hemokultúra mintavétel után artériás vért is vettünk a leukocytá- és PCT-koncentráció ill. az ESzR és a LAR mérésének céljából. Az intenzív ellátás közben a vascularis kanülöket 5 napi használat után újakra cseréltük. A hemokultúrák mintavétel után – légzőszervi, húgyúti vagy sebfertőzés objektív jelei esetén – empirikus antibiotikumterápiát kezdtünk. Bacteriaemia-pozitivitást akkor állapítottunk meg, ha – a mintavétel előtt legalább 48 órás antibiotikummentes időszak után – a tenyésztés első 4 napján legalább egy tartályban mikroorganizmus jelenléte igazolható volt.

### **A LAR mérése**

A LAR-t Na-citrátot tartalmazó csőbe (Vacutainer, Becton Dickinson, Meylan, France) vett vérből határoztuk meg oly módon, hogy az egyórás szedimentáció után megmértük a vérsüllyedéses véroszlop felső (F) és az alsó (A) felének leukocytaszámát (**8. ábra**). A számoláshoz a  $LAR = 100 (F-A)/(F+A)$  képletet használtuk, amely az eredeti leukocytaszám százalékában adta meg azoknak a leukocytáknak a számát, amelyek az egyórás szedimentáció során felfelé átlépték a süllyedéscsőben lévő vérminta

felezővonalát. Ugyanannak a mintának a többszöri mérésével a LAR-mérés variációs koefficiensét 3,2%-nak számoltuk.



**8. ábra. Az egyszerhasználatos süllyedésűcsőben végzett egyórás gravitációs szedimentáció után a felső vérmintafél aspirációs eltávolítása.**

A **PCT koncentrációját** immunoluminometriás teszttel mértük (LUMItest, Brahms Diagnostika, Berlin, Németország).

### **Statisztikai elemzés**

Az adatelemzést a **3.1.2.**-nél leírt módon végeztük. A vizsgálatba bevonandó betegek számának meghatározásához egy, a munkacsoportunk által hasonló betegcsoporton végzett elővizsgálat eredményeit használtuk. Ennek megfelelően az első fajú hibát ( $\alpha$ ) 5%-nak véve 90%-os biztonság mellett ( $\beta$ ) a szükséges mintaszám 38-nak adódott.

### **3.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában**

#### **Vizsgálati alanyok**

33, az intenzív osztályunkon ápolott beteget válogattunk be a tanulmányba, amelyet az etikai bizottság előzetesen engedélyezett. A betegek ill. hozzátartozóik felvilágosítása a „Módszerek” fejezet elején leírtaknak megfelelően történt. Valamennyien közvetlenül az időzített nyelőcsődaganat-műtétük után kerültek felvételre. A műtét alatt a betegek lehűlését a sebészi feltárással nem érintett testfelületekre helyezett, meleg levegőt fűvő takarók alkalmazásával csökkentettük. Valamennyi beteg az endotrachealis tubus eltávolítása után, éber állapotban került az intenzív osztályra. Mindannyian a műtét megkezdése előtt egyetlen dózisu antibiotikum-profilaxisban részesültek. A posztoperatív fájdalomcsillapítás érdekében thoracalis epiduralis analgesiát alkalmaztunk, melynek eredményeként a betegek fájdalomérzete nem haladta meg a vizuális analóg skála 3-as értékét.

#### **Vizsgálati eljárások**

A hónalj hőmérsékletét és a leukocytaszámot 4 és 8 óránként mértük közvetlenül az intenzív osztályos felvétel után (T0), az első és a második posztoperatív napon (T1, T2), és a tanulmányhoz a napi legmagasabb értéket rögzítettük. Ugyanebben az időszakban a szívfrekvenciát óránként, a PaCO<sub>2</sub>-t naponta legalább 4-szer ellenőriztük, és a vizsgálatban a napi legmagasabb ill. legalacsonyabb értéket vettük figyelembe. A betegek általános állapotának jellemzésére naponta meghatároztuk a többszervi elégtelenség pontszámát („multiple organ dysfunction score”, MODS) [Marshall 1995]. A harmadik posztoperatív napon (T3) a tanulmány végpontjaként a legalacsonyabb PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> hányadost vettük figyelembe. Mellkas-röntgenfelvételt T1-nél készítettünk ill. akkor, ha egyéb klinikai jelek (maghőmérséklet, tüdőhallgatózás, vérgázanalízis stb.) ezt indokolta.

### **Laboratóriumi mérések**

5 ml artériás vért vettünk a PCT- és a CRP-koncentráció méréséhez T1-nél és T2-nél. A mintákat azonnal centrifugáltuk és az analízisig mínusz 70°C-on tároltuk. A CRP-meghatározás a **3.2.1.**-ben, a PCT- és a LAR-mérések leírása a **3.2.2.**-ben olvasható.

### **Statisztikai elemzés**

A betegeket a T3-nál mért  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  hányadosuk alapján normoxiásoknak ( $\geq 300$  Hgmm) vagy hypoxiásoknak ( $< 300$  Hgmm) tekintettük. Mann–Whitney U- és Fisher-tesztekkel ellenőriztük a két csoport közötti különbségeket. A szükséges mintaszámot a LAR-hoz számítottuk egy korábbi, hasonló betegpopuláción végzett vizsgálatunk alapján, amiben a 15% feletti LAR (SD: 9%) 91% szenzitivitással jelezte előre a hemokultúra pozitivitását [Bogar 2006]. Ennek megfelelően az elsőfajú hiba ( $\alpha = 5\%$ ) és 90%-os „power” esetén 32 beteg beválogatására volt szükség. A ROC alatti területeket hasonlítottuk össze a T0-, T1- és T2-nél mért SIRS-összetevőkre ill. CRP-, PCT- és LAR-értékekre az SPSS® 10.0-es program segítségével.

## **3.3. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai**

### **Vizsgálati alanyok**

A tanulmányhoz a Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hemoreológiai Laboratóriuma által korábban elvégzett méréssorozatokból készített adatbázist használtuk. A megelőző klinikai vizsgálatok elvégzéséhez a Regionális Kutatásetikai Bizottság a hozzájárulását megadta. 32 egészséges felnőttől (átlagéletkor  $25,9 \pm 5,6$  év, 18 nő) vettünk 5 ml vért heparinos vérvételi csőbe (Becton–Dickinson Vacutainer, Meylan,

Franciaország). Az Immunológiai és Reumatológiai Klinika 120, Raynaud-kóros járóbetegétől (életkorátlag  $40,8 \pm 12,1$  év, 102 nő) és 52 hyperlipidaemiás, belgyógyászati gondozás alatt álló betegtől (átlagéletkor  $51,1 \pm 9,0$  év, 18 nő) az egészséges csoporttal megegyező mennyiségű vért vettünk ugyancsak heparinozott csövekbe. A vérvételre a járóbeteg-szakrendelésen, előzetes szóbeli felvilágosítást és beleegyezést követően került sor.

### **Laboratóriumi mérések**

A VV mérésére a Hevimet 40-es kapilláris viszkoziméter (Hemorex Kft., Budapest) használtuk. A mérések  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történtek, és az eredményeket  $10$ ,  $90$  és  $200\text{ s}^{-1}$  sebességgradiens-értékekre számítottuk.

### **Statisztikai elemzés**

A Gauss-görbe egyenletét illesztettük a Hct függvényében ábrázolt Hct/VV mérési pontokhoz. A legkisebb átlagos hibamaradványt úgy értük el, hogy a paramétereket szimultán változtattuk („successive approximation”-nel). Mindhárom vizsgált csoport tagjait (egészségesek, Raynaud-kóros és hyperlipidaemiás betegeket) Hct-negyedekbe soroltuk, majd Student  $t$ -tesztet és ANOVA-t alkalmaztunk a Hct/VV hányadosok közötti statisztikai szignifikancia megállapításához.

### **3.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása**

#### **3.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei**

##### **Vizsgálati alanyok**

A 3.3.-ban leírt adatbázisból kiemeltük azt a 162 beteget, akiken koronarográfiát végeztek. A vizsgálatot Judkins-eljárással az arteria femoralison keresztül hajtották végre. A 70%-osnál nagyobb szűkületet tekintettük jelentősnek. A következő kockázati tényezőket vettük figyelembe: életkor, testtömegindex, dokumentált korábbi myocardialis infarctus, diagnosztizált diabetes mellitus és artériás hypertonia (ill. ha az aktuális systolés vérnyomás a 160, vagy a diastolés vérnyomásérték a 95 mmHg-t meghaladta), dohányzás, szérumlipidek kóros koncentrációja. A keringési perctérfogat-, lökettérfogat- és szisztémás vascularis rezisztenciaindexet impedanciakardiográfiával (ASK, Kft., Budapest), a bal kamrai löketfrakciót echokardiográfiával mértük 86 betegen.

##### **Laboratóriumi mérések**

A vér- és plazmaviszkozitás mérése a 3.3.-nál a fibrinogén-koncentráció meghatározása a 3.1.1.-nél leírt módon történt.

**Statisztikai elemzés**nél a férfi és nőbetegek paramétereit Student *t*-próbával hasonlítottuk össze ill. lineáris regresszióanalízist végeztünk.



### **3.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben**

#### **Vizsgálati alanyok**

1996. októbere és 1997. novembere között a Pécsi Orvostudományi Egyetemen 109 koszorúér-betegnél végeztünk koronarográfiát. A vizsgálatot indikáló iránydiagnózist klinikai panaszok, járószalagos terheléses teszt, 24 órás Holter EKG-monitorozás, echokardiográfia és szívizom-perfúziós szcintigráfia eredményei alapján állítottuk fel. Az eredeti tanulmány [Késmárky 1998] protokollját a Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta, a betegek előzetes felvilágosítás után írásban hozzájárultak a vizsgálathoz. 31 beteg esetén (28%) a jelen tanulmány szempontjából elsődleges fontosságú paraméterek nem álltak rendelkezésre, ezért őket kihagytuk a 2006. februárjában végzett utánkövetéses vizsgálatból. A koronarográfia elvégzésekor a 3.4.1.-nél felsorolt cardiovascularis rizikófaktorokat jegyeztük fel és az ott felsorolt eszközös vizsgálatokra került sor. (A koronarográfiánál nem végeztünk sem tágítást, sem stent-beültetést, és a főágak szűkületének súlyosságát 0-tól 4-ig terjedő skálával jellemeztük, ezek összege képezte a koronarográfiás pontszámot, melynek maximuma 12 pont volt.)

#### **Laboratóriumi mérések**

A vér- és plazmaviszkozitás mérése a 3.3.-nál a fibrinogén-koncentráció meghatározása a 3.1.1.-nél leírt módon történt.

#### **Statisztikai elemzés**

A betegek állandó lakhelyén – az önkormányzati nyilvántartás segítségével – pontosítottuk a 9 évvel korábban vizsgált betegek elérhetőségi adatait és azonosítottuk az időközben elhunytakat is. Az élőkét levélben megkérdeztük a szívproblémák miatt szükségessé vált

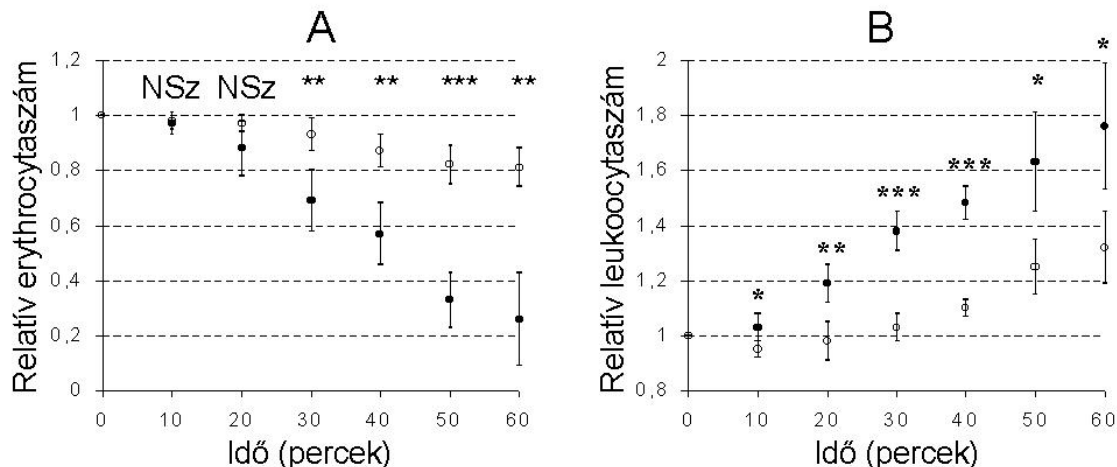
kórházi bennfekvéseik számáról. Az elhunytak haláloki diagnózisáról a betegek családorvosától szereztünk információt. Az utánkövetés során szívbetegségben elhunyt betegeket (C csoport,  $n = 10$ ), a nem szívbetegség miatt elhunytakat ( $n = 2$ ) és a túlélőket ( $n = 66$ ) együttesen NC csoportként jelöltük. A dichotom jellemzőknél Pearson khi-négyzet próbát, ill. szükség szerint Fischer-féle egzakt tesztet, míg a folytonos változók analízisének megítéléséhez kiszámoltuk az egyes ROC-görbék alatti területet. Valamennyi paraméternél alsó és felső félcsoporthoz soroltuk a betegeket, és az egyes paraméterek túlélésre gyakorolt hatását Kaplan–Meier-féle túlélésvizsgálattal elemeztük. A nem szív eredetű halálozást ( $n = 2$ ) kizártnak tekintettük. Lineáris kétváltozós korrelációvizsgálattal demonstráltuk az összefüggés szorosságát a paraméterek értéke és a koszorúér-betegség súlyossága között; ez utóbbit a szívproblémák miatti kórházi felvételek számával jellemeztük. A statisztikai elemzést az SPSS 11.0 programcsomaggal végeztük (SPSS<sup>®</sup>, Chicago, Ill., USA).

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai

#### 4.1.1 A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája

A vérsejtek szedimentációjának idődinamikáját tanulmányozva azt találtuk, hogy a véroszlop felső felében a vérsüllyedés első 20 perce során az erythrocyta-koncentráció a kiindulási értékhez képest nem csökkent jelentősen sem az egészségesekben sem az intenzív osztályon ápolott betegek vérmintáiban. Ezt követően – főként e betegek mintáiban – felgyorsult az erythrocyta szedimentáció: a 30-tól a 60. percig szignifikánsan különbözött egymástól az egészségesek és a betegek relatív erythrocyta-koncentrációja (9. ábra, A rész). A leukocytaszám növekedése az erythrocytaszám-változás tükörképeként jelentke-



9. ábra. 13 egészséges egyéntől (üres körök) és 15, intenzív osztályon ápolott betegtől (kitöltött körök) származó szedimentációs vérminta felső felében az erythrocyta- (A rész) és a leukocytá-koncentrációk (B rész) változása 10 perces mérési időközökben. A sejtkoncentrációk a kiindulási értékhez (azaz 1-hez) viszonyítottak. Átlagok  $\pm$  SD, NSz: nem szignifikáns; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,005$ ; \*\*\*:  $p < 0,0005$  a kiindulási szinthez képest.

zett, azonban az egészségesek és a betegek közötti különbségek már a 10. szedimentációs percben statisztikailag jelentőssé váltak (**9. ábra, B rész**).

Szignifikáns egyenes arányosságot találtunk az ESzR és a LAR között (lineáris korrelációs koefficiens,  $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ , 106 mérési eredmény). A leukocyták szedimentációs mozgását legnagyobb súllyal a leukocyta-adherencia, a teljes vér viszkozitása és a vérminta Hct-értéke határozta meg (a korrelációs koefficiensek rendre 0,47, 0,45 és 0,44, **5. táblázat**). A vérminták leukocyta-koncentrációja, fibrinogénszintje és az erythrocyta-aggregációja nem voltak szignifikáns összefüggésben a LAR-értékekkel. Ezzel szemben az ESzR a Hct-vel, az erythrocyta-aggregációval és a fibrinogén-koncentrációval mutatott szoros lineáris korrelációt (a koefficiensek rendre: -0,66, 0,63, 0,53), kisebb erősségű összefüggést kaptunk a teljes vér viszkozitásával, továbbá nem találtunk szignifikáns lineáris korrelációt a leukocyták számával és tapadákonyságával (a korrelációs koefficiensek rendre: -0,39, 0,09 és 0,23; **5. táblázat**).

**5. táblázat. Az erythrocyta szedimentációs ráta (ESzR) és a leukocyta antiszedimentációs ráta (LAR) közötti lineáris korrelációs koefficiensek egészséges egyéneken (n = 25).**

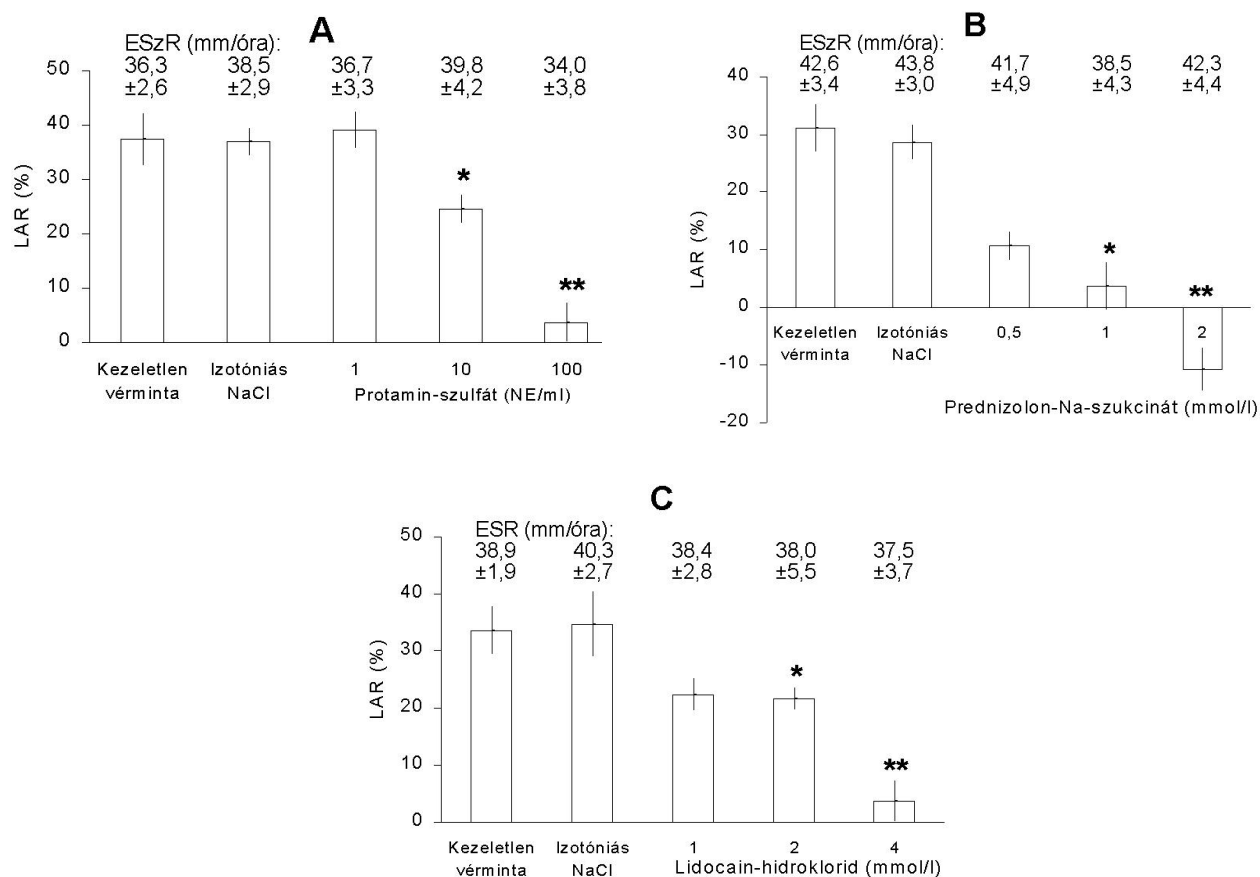
		Haema- tocrit	Erythrocyta- aggregáció	Fibri- nogén	Vérvisz- kozítás	Leuko- cytaszám	Leukocyta- adherencia
ESzR	r =	-0,66	0,63	0,53	-0,39	0,09	0,23
	p <	0,001	0,001	0,002	0,05	NSz	NSz
LAR	r =	0,44	0,26	0,13	0,45	0,07	0,47
	p <	0,05	NSz	NSz	0,05	NSz	0,01

r: lineáris korrelációs koefficiens; NSz: nem szignifikáns

Három egészséges személy egyenként 8 vérmintájának LAR-ját és ESzR-jét meghatározva az átlagos variációs koefficiens rendre 3,2%-nak és 5,7%-nak számoltuk.

#### 4.1.2. A leukocita antiszedimentáció módosítása *in vitro* gyógyszerkezeléssel

Az intenzív osztályon ápolott betegek vérmintáinak protaminnal, prednizolonnal és lidocainnal *in vitro* történt kezelése után a LAR-értékek – mindhárom szer esetében dózisfüggő módon – csökkentek miközben az ESzR-értékek nem mutattak jelentős változást (10. ábra, A, B és C részek).



**10. ábra.** Protaminnal (A rész), prednizolonnal (B rész) és lidocainnal (C rész) végzett *in vitro* kezelés hatása az intenzív osztályon ápolott betegek (hatóanyagként 8 fő) leukocita antiszedimentációs rátájára (LAR). ESzR: erythrocyta szedimentációs ráta, \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$  a kezeletlen mintához viszonyítva, átlagok  $\pm$  SEM

#### 4.1.3. A LAR és a leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés

Egyórás szedimentáció után az egészségesek (n = 8) vérmintáiban átlagosan a leukocyták 12,5%-a szállt fel a véroszlop felső felébe, míg a szeptikus betegek (n = 8) mintáiban a koncentrációnövekedés 34,1% volt (6. táblázat). A szeptikus betegek felső véroszlopából kinyert PMN leukocyták sejttérfogatindexe – az alsó véroszlopból valamint az egészségesek felső véroszlopából származókhoz képest – szignifikánsan kisebbnek mutatkozott ( $p < 0,0002$  ill.  $p < 0,005$ , 6. táblázat). A szeptikus betegeknek a felső véroszlopból származó PMN leukocytái cytoplasmájának átlagos granularitási indexe szignifikánsan kisebb volt, mint az alsó véroszlopból ill. az egészségesek vérmintáinak a felső véroszlopából mért értékek ( $p < 0,05$  ill.  $p < 0,05$ , 6. táblázat). A monocyták és a lymphocyták sejttérfogatának és cytoplasma-granularitásának vizsgálata során sem az egészséges, sem a szeptikus betegek esetében nem találtunk szignifikáns különbségeket a felső és az alsó véroszlopból vett sejtek között.

**6. táblázat. Egészségesek és szeptikus betegek polymorphonuclearis leukocytáinak sejttérfogat- és cytoplasma-granularitási indexe egyórás szedimentáció után.**

	Sejttérfogatindex			Cytoplasma-granularitási index		
	Egészséges egyének (n = 8)	p <	Szeptikus betegek (n = 8)	Egészséges egyének (n = 8)	p <	Szeptikus betegek (n = 8)
Felső VO	382 ± 28	0,005	253 ± 22	539 ± 20	0,05	447 ± 23
p <	NSz	--	0,0002	NSz	--	0,05
Alsó VO	391 ± 23	NSz	387 ± 12	558 ± 19	NSz	538 ± 18

NSz: nem szignifikáns, VO: véroszlop, átlagok ± SEM

Azt is megvizsgáltuk, hogy egységnyi sejttérfogatindexre (ST) számítható cytoplasma-granularitás (CG) – vagyis a CG/ST hányados – miként különbözik az alsó és felső süllyedékes véroszlop között ill. az egészségesek és a szeptikus betegek között. Azt találtuk, hogy az egyórás szedimentáció során csak a betegek PMN leukocytái oszlanak el a két véroszlopfél között szignifikáns különbséggel: a felső véroszlop PMN leukocytáiban több mint egyharmaddal nagyobb volt a CG/ST hányados, mint az alsóban (7. táblázat,  $p = 0,005$ ). E paraméter átlaga szignifikánsan kisebb értékű volt az egészséges PMN leukocytákban a felső, monocytákban pedig inkább véroszlopfélben a betegek megfelelő leukocytáihoz képest.

**7. táblázat. A leukocyta szubpopulációk cytoplasma-granularitási (CG) és sejttérfogati (ST) indexszel képzett hányadosai (CG/ST) egészségesekben és szeptikus betegekben egyórás szedimentáció után.**

	PMN leukocyták CG/ST hányadosa			Monocyták CG/ST hányadosa			Lymphocyták CG/ST hányadosa		
	Egészséges egyének (n = 8)	p <	Szeptikus betegek (n = 8)	Egészséges egyének (n = 8)	p <	Szeptikus betegek (n = 8)	Egészséges egyének (n = 8)	p <	Szeptikus betegek (n = 8)
Felső VO	1,44 ± 0,07	0,005	1,93 ± 0,16	0,486 ± 0,016	0,05	0,544 ± 0,023	0,240 ± 0,016	NSz	0,244 ± 0,009
p <	NSz		0,005	NSz		NSz	NSz		NSz
Alsó VO	1,48 ± 0,05	NSz	1,40 ± 0,05	0,477 ± 0,012	0,02	0,517 ± 0,009	0,237 ± 0,017	NSz	0,236 ± 0,013

NSz: nem szignifikáns, PMN: polymorphonuclearis, VO: véroszlop, átlagok ± SEM

## 4.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása

### 4.2.1. A LAR összefüggései a gyulladásos tünetekkel

Az egyes leukocita szubpopulációk vizsgálatakor azt találtuk, hogy az egészséges egyénekből származó PMN leukocyták antiszedimentációja nagyobb értékű (17,4%), mint a mononuclearis sejteké (9,1%), a két átlag között nem volt szignifikáns különbség (**8. táblázat**). Az intenzív osztályon ápolott betegek LAR-értékének átlaga szignifikánsan nagyobbak mutatkoztak, mint az egészséges kontrolloké ( $p < 0,01$ , **8. táblázat**).

A LAR pozitív, szignifikáns korrelációban állt a SIRS pontokkal (korrelációs koefficiens,  $r = 0,493$ ,  $p < 0,01$ ), továbbá a LAR szignifikánsan magasabb volt azokban az esetekben, amikor a SIRS pontszám 3-as vagy 4-es értékűnek adódott a nulla pontszámnál kapott adatokhoz képest ( $p < 0,05$  és  $p < 0,01$ , **9. táblázat**). Nem kaptunk szignifikáns összefüggést a SIRS pontok és az ESR között ( $r = 0,346$ , NSz) és a SIRS pontok és a CRP koncentrációja között sem ( $r = 0,017$ , NSz, **9. táblázat**).

**8. táblázat. Az egészséges (n = 35) és a betegcsoporton (n = 46) végzett mérések eredményei** (egyénenként egy-egy mérés, átlagok  $\pm$  SD, a szignifikanciaértékeket az egészségesek és a betegcsoport között számítottuk).

	Leukocyta ( $10^9/l$ )	PMN ( $10^9/l$ )	Mn ( $10^9/l$ )	LAR (%)	PMNAR (%)	MnAR (%)	ESZR (mm/óra)
Egészségesek	6,2 $\pm 2,1$	4,1 $\pm 1,7$	2,1 $\pm 0,6$	12,5 $\pm 8,9$	17,4 $\pm 12,1$	9,1 $\pm 16,5$	11,5 $\pm 8,3$
Betegek	9,3 $\pm 3,8$	7,7 $\pm 3,4$	1,6 $\pm 1,1$	38,5 $\pm 23,7$	47,2 $\pm 32,5$	34,1 $\pm 41,0$	48,0 $\pm 30,9$
p <	0,05	NSz	NSz	0,01	NSz	NSz	0,01

ESZR: erythrocyta szedimentációs ráta, LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta, Mn: mononuclearis leukocyta (lymphocyták és monocyták összege), MnAR: mononuclearis sejtek antiszedimentációs rátája, NSz: nem szignifikáns, PMN: polymorphonuclearis leukocyta, PMNAR: a PMN leukocyták antiszedimentációs rátája



**9. táblázat. Intenzív osztályon kezelt 15 beteg első 3 posztoperatív napján a mért gyulladásos markerek és a SIRS súlyossági foka közötti összefüggés. A statisztikai különbséget a nulla SIRS-fokozathoz számítottuk.**

SIRS-pontok	0	1	2	3	4
Méresszám	8	15	11	6	5
LAR (%)	34 ± 15	18 ± 14	56 ± 22	71 ± 27	86 ± 11
(r = 0,493, p < 0,01)	--	NSz	NSz	p < 0,05	p < 0,01
ESzR (mm/óra)	54 ± 19	38 ± 15	71 ± 25	62 ± 20	97 ± 12
(r = 0,346, NSz)	--	NSz	NSz	NSz	p < 0,05
CRP (mg/l)	222 ± 48	167 ± 39	140 ± 44	150 ± 67	205 ± 58
(r = 0,017, NSz)	--	NSz	NSz	NSz	NSz

CRP: C-reaktív protein, ESzR: erythrocyta szedimentációs ráta, LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta, NSz: nem szignifikáns, r: lineáris korrelációs együttható, SIRS: szisztémás gyulladásos válaszreakció, átlagok ± SD

#### **4.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztizálásában**

Összesen 45 lázas esemény jelent meg a vizsgált 39 betegen, akik közül 23 a bacteriaemiapozitív, 16 pedig a -negatív csoportba került. A nem sebészeti betegek (n = 7) egyenletesen oszlottak el a bacteriaemiapozitív és -negatív csoportok között (rendre 3 és 4 beteg). 19 hemokultúramintában egyetlen, 3 mintában 2 és egyben több mikroorganizmus volt tenyésztethető. A mikrobiológiai diagnózisokat a **10. táblázat** tartalmazza. A laboratóriumi eredmények átlagai (leukocyta-koncentráció, PCT, ESzR és LAR) nem különböztek szignifikánsan az egy (n = 19) és a 2 vagy annál több (n = 4) mikroorganizmust tartalmazó minták csoportjai között.

**10. táblázat. Mikrobiológiai eredmények a 23 pozitív hemokultúra-vizsgálatban.**

Mikroorganizmusok	Vizsgálati szám <sup>a</sup>
<b>Gram-negatívak</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Acinetobacter</i> fajok	4
<i>Enterobacter</i> fajok	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<b>Gram-pozitívak</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
Koaguláz-negatív Staph. fajok	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Enterococcus</i> fajok	1
<i>Candida</i> fajok	1

<sup>a</sup> Négy mintából egynél több mikroorganizmust lehetett tenyészteni.

A leukocytaszám, PCT-koncentráció és az ESzR magasabb volt a bacteriaemiapozitív csoportban a -negatívokhoz képest, de a különbségek nem értek el a statisztikai szempontból jelentős szintet, csupán a LAR-eredmények jeleztek szignifikáns különbséget a két csoport között (**11. táblázat**). A 23, bacteriaemiapozitív beteg között 15-nek mértünk 2,5 µg/l vagy annál magasabb PCT-koncentrációt és 21 betegben volt patológiásan magas ( $\geq 15\%$ ) a LAR-érték (**12. táblázat**). A 16 bacteriaemianegatív beteg közül 7-nek a PCT-szintje nem haladta meg a kórosnak tekinthető határértéket ( $\geq 2,5$  µg/l), ennek megfelelően a PCT-teszt szenzitivitása 65%-nak, a specificitása 44%-nak és a valószínűségi aránya 1,2-nek számítható. Mivel a 16 bacteriaemianegativitást a LAR-vizsgálat 12 betegben pontosan jelezte, ezért a LAR-teszt szenzitivitása 91%-nak,

specificitása 75%-nak és a valószínűségi aránya 3,6-nek adódott. A **11. ábra** a PCT- és LAR-tesztek ROC-görbéit mutatja. A görbe alatti terület aránya a PCT esetében 0,64 (95%-os konfidenciaintervallum (KI): 0,46 – 0,82, nem szignifikáns), a LAR esetében 0,80 (95%-os KI: 0,64 – 0,95,  $p = 0,002$ ).

**11. táblázat. A bacteriaemiapozitív és -negatív betegek közötti különbségek.**

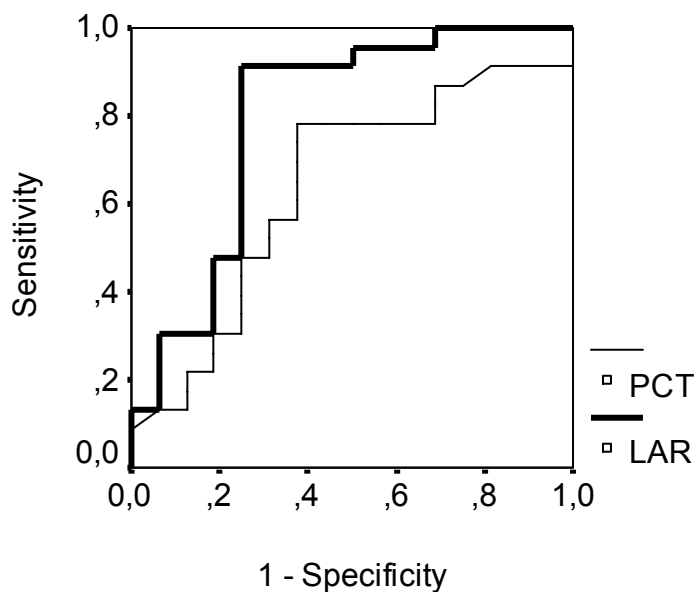
Betegek	n	Leukocytaszám (1.000/ $\mu$ l)	ESzR (mm/óra)	PCT ( $\mu$ g/l)	LAR (%)
Bacteriaemia- pozitívak	23	16,6 (14,5 – 25,2)	110 (52 – 115)	3,8 (2,0 – 7,2)	27,5 (21,4 – 52,0)
Bacteriaemia- negatívak	16	11,5 (7,3 – 29,2)	100 (85 – 104)	2,0 (0,8 – 5,3)	7,5 (21,6 – 27,0)
p =	--	0,107	0,855	0,151	0,002

ESzR: erythrocyta szedimentációs ráta, LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta, PCT: procalcitonin, mediánok (interkvartilis tartomány), Mann–Whitney U-test

**12. táblázat. A bacteriaemiapozitív és -negatív betegek megoszlása a PCT- és LAR-tesztek alapján.**

Betegek	N	PCT		LAR	
		< 2,5 $\mu$ g/l	$\geq$ 2,5 $\mu$ g/l	< 15%	$\geq$ 15%
<i>Bacteriaemia-pozitívak</i>	23	8	15	2	21
Bacteriaemia-negatívak	16	7	8	12	4
p =	--	0,91		0,001	

LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta, PCT: procalcitonin, Khi-négyzet-teszt



**11. ábra.** A szérum procalcitonin (PCT) és a leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) „receiver operating characteristic” (ROC) görbéi a bacteraemia eredményének előrejelzésében. Az ROC görbe alatti terület PCT esetében 0,64 (a random választáshoz képest nem szignifikáns), LAR esetén 0,80 ( $p = 0,002$ ).

#### 4.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában

A 3. posztoperatív napon hypoxiás ( $n = 17$ ) és a normoxiás ( $n = 16$ ) betegcsoportok nem különböztek egymástól az életkor, nemi arány, a nyelőcsőműtét típusa és az operációs időtartam szempontjából. Azonban a hypoxiás betegek szignifikánsan hosszabb idejű intenzív osztályos kezelésben részesültek és a halálozási arányuk is magasabb volt, mint a normoxiás csoporté ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ , **13. táblázat**). T0-nál (az intenzív osztályos felvétel után) a hypoxiás betegekben szignifikánsan magasabb maghőmérsékletet mértünk, mint a normoxiásokban ( $p < 0,05$ ). A T1-es és a T2-es időpontokban a maghőmérséklet, szívfrekvencia, a  $\text{PaCO}_2$ -érték, a leukocyta- és a CRP-koncentrációk valamint a  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  aránya és a MODS pontszám nem mutatott különbségeket a két csoport között. T1-nél a PCT-szint és a LAR-érték statisztikai értelemben hasonló volt a két csoportban, azonban T2-nél már mindkét paraméter jelentősen magasabb értéket ért el a hypoxiás

betegcsoportban a normoxiáshoz képest ( $p < 0,01$  és  $p < 0,001$ , **13. táblázat**).

Mellkasröntgen-felvételekkel infiltratumokat nem lehetett diagnosztizálni, továbbá egyéb infekciós forrást sem találtunk a háromnapos megfigyelési idő alatt.

13. táblázat. A betegek demográfiai adatai és a gyulladásos markerek.

	T3-nál a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ Hgmm		T3-nál a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 300$ Hgmm	
Életkor (év)	61 (49–66)		57 (53–56)	
Férfi/nő (n)	2/15		3/13	
TT/TH (n)	5/12		9/7	
Műtéti időtartam (perc)	315 (281–360)		356 (312–395)	
ITO kezelési idő (nap)	9 (6–18)		3,5 (3–5)***	
ITO halálozás/túlélés (n)	5/12		0/16*	
Hőmérséklet T0-nál (°C)	37,3 (37,0–37,6)		36,4 (36,1–37,9)*	
	T1	T2	T1	T2
Hőmérséklet (°C)	37,2 (37,0–37,5)	37,5 (36,7–37,8)	37,0 (37,0–37,3)	37,0 (36,8–37,1)
Leukocytaszám ( $10^9/\text{l}$ )	9,1 (5,7–11,0)	11,7 (6,2–14,0)	8,1 (5,8–8,8)	10,1 (7,9–11,4)
Szívfrekvencia (/perc)	94 (88–98)	113 (102–119)	92 (77–94)	109 (91–119)
$\text{PaCO}_2$ (Hgmm)	38,2 (32,4–39,5)	39,9 (32,3–40,8)	36,4 (33,4–37,8)	36,8 (34,8–38,7)
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (Hgmm)	185 (149–267)	251 (169–286)	230 (200–251)	302 (260–340)
MODS (-)	3 (2–4)	3 (2–4)	2 (1–3)	2 (1–3)
CRP (mg/l)	98 (79–126)	106 (71–122)	101 (89–113)	115 (70–127)
PCT ( $\mu\text{g/l}$ )	0,5 (0,3–0,7)	2,8 (0,7–5,1)	0,7 (0,6–0,9)	1,2 (1,0–2,1)**
LAR (%)	4,9 (3,2–7,9)	19,2 (13,6–28,0)	9,2 (5,6–13,8)	9,7 (2,5–11,4)***

CRP: C-reaktív protein, ITO: intenzív terápiás osztály, LAR: leukocyta antiszedimentációs ráta, MODS: a többszervi elégtelenség pontszáma,  $\text{PaCO}_2$ : az artériás vér parciális széndioxid-nyomása,  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ : az artériás vér parciális oxigénnyomása és a belélegzett levegő oxigénfrakciójának hányadosa, PCT: procalcitonin, T0: az intenzív osztályos betegfelvétel időpontja, T1, T2, T3: az 1., 2 és 3. posztoperatív nap, TH: transhiatalis, TT: transthoracalis (nyelőcsőműtét). A  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  hányados statisztikai különbségei az egymásnak megfelelő mérési időpontok között értendők. A statisztikai különbséget Fisher-féle egzakt ill. Mann–Whitney-féle U-tesztrel vizsgáltuk. A paramétereket mediánnal és (interkvartilissel) jellemeztük. Medián (interkvartilis tartomány) \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ .

A fenti szignifikáns különbségek további statisztikai elemzését a ROC alatti területarány felhasználásával végeztük. T0-nál a hőmérséklet esetében a területarány 0,65 (95%-os KI: 0,47 – 0,82). Ez szignifikánsan alacsonyabb, mint a T2-nél mért PCT (0,85; 95%-os KI: 0,71 – 0,99;  $p < 0,01$ ) és LAR területarány (0,89; 95%-os KI: 0,77 – 1,00;  $p < 0,001$ ). A T2-es LAR szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív jósló értékei valamint a valószínűségi arányai azt jelzik, hogy a 15%-os érték adja a legjobb elkülönítő határértéket a T3-nál mérhető hypoxiás ill. normoxiás végpontok jóslásában (**14. táblázat**).

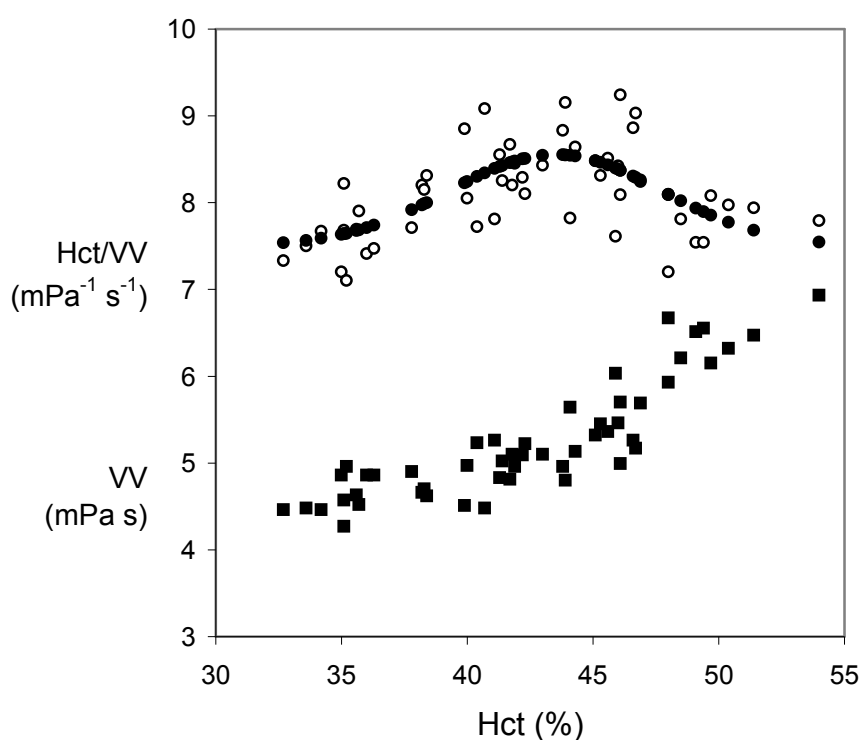
**14. táblázat. A második posztoperatív napon mért szérumprecalcitonin (PCT) és leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) – a hypoxiának ill. ennek elkerülésének – jóslási pontosságát mutató arányszámok (5-5 kvintilist elválasztó 4 határérték alkalmazásával).**

Határérték	Esetszám a határérték alatt	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pozitív jósló arány (%)	Negatív jósló arány (%)	Pozitív valószínűségi arány	Negatív valószínűségi arány
PCT (µg/l)							
0,69	7	27	9	62	14	0,3	8,1
1,23	13	68	55	75	46	1,5	0,6
2,43	20	52	83	85	50	3,1	0,6
4,43	26	30	100	100	38	> 20	0,7
LAR (%)							
6,3	7	88	31	58	71	1,7	0,2
10,6	13	76	56	65	69	1,5	0,6
12,7	20	71	94	92	75	6,1	0,5
23,2	26	41	100	100	62	> 20	0,7

### 4.3. A Hct/VV hányados alkalmazása

#### 4.3.1. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai

Mindhárom vizsgált csoportban a VV a Hct függvényében exponenciális összefüggést mutatott, azonban a Hct és a megfelelő Hct/VV értékek Gauss-görbe mentén helyezkedtek el valamennyi vizsgálati csoportban és minden vizsgált sebességgradiensén (12. ábra). A második Hct-negyedhez tartozó átlagos Hct/VV hányadosok minden csoportban szignifikánsan magasabb értékűeknek bizonyultak, mint az első negyedbeliek (a hyperlipidaemiás betegcsoportban mindhárom, a többiben 1-1 sebességgradiensén, 15. táblázat). Az átlagos Hct/VV hányadosok nem különböztek egymástól szignifikánsan, ha az első Hct-negyedet hasonlítottuk a harmadikhoz vagy a negyedikhez. Az egyetlen kivételt a hyperlipidaemiás betegcsoport tagjai mutatták, akiknek – főként a  $200\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén – a negyedik Hct-negyedben az elsőhöz képest magasabb Hct/VV hányadosok voltak mérhetőek (16. táblázat). A Hct függvényében ábrázolt Hct/VV



12. ábra. Az eredeti vérviszkozitás-értékek (VV, ■), haematocrit/vérviszkozitás hányadosok (Hct/VV, ○) és az összes mért ponthoz illesztett Hct/VV értékek (●) hyperlipidaemiás betegekben  $90\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén.

hányadosokhoz illesztett Gauss-görbék maximumpontjainak a Hct-tengelyre vetített helye és a Hct/VV, tehát az  $y$ -tengelyre vetített értéke betegcsoport- és sebességgradiens-függést is mutatott (**16. táblázat**).

**15. táblázat. Haematocrit/vérviszkozitás hányadosok a haematocritnegyedekben az egészséges kontrollokban, hyperlipidaemiás és Raynaud-kóros betegekben 10, 90 és 200 s<sup>-1</sup> sebességgradienseken.**

Csoportok	Sebesség-gradiens (s <sup>-1</sup> )	Haematocritnegyedek (tartomány, %)				ANOVA p
		36,9–40,0	40,1–43,9	44,0–47,0	47,1–50,0	
Egészséges kontrollok (n = 32)	10	4,9 ± 0,7	5,0 ± 1,0	5,6 ± 1,2	4,4 ± 0,8	
	90	9,0 ± 0,5	9,6 ± 0,4*	9,6 ± 1,0	9,3 ± 0,4	
	200	10,2 ± 0,5	10,6 ± 0,6	10,7 ± 0,8	10,9 ± 0,9	
Hyperlipi- daemiás betegek (n = 52)		<b>32,7–38,2</b>	<b>38,3–42,2</b>	<b>42,3–46,1</b>	<b>46,2–55,1</b>	
	10	4,1 ± 0,55	4,5 ± 0,4*	4,4 ± 0,6	3,8 ± 0,6	#
	90	7,6 ± 0,3	8,3 ± 0,4***	8,4 ± 0,5***	8,0 ± 0,5	##
	200	8,7 ± 0,6	9,4 ± 0,4***	9,6 ± 0,5***	9,3 ± 0,5**	###
Raynaud- kóros betegek (n = 120)		<b>30,3–36,0</b>	<b>36,1–38,0</b>	<b>38,1–39,9</b>	<b>40,0–44,5</b>	
	10	5,2 ± 0,8	5,3 ± 0,8	5,0 ± 0,8	5,0 ± 0,6	
	90	8,9 ± 0,7	9,3 ± 0,8	9,1 ± 0,7	9,0 ± 0,6	
	200	9,9 ± 0,7	10,4 ± 0,8*	10,3 ± 0,7	10,2 ± 0,6	

Átlagok ± SD, \*: p < 0,05, \*\*: p < 0,01, \*\*\*: p < 0,001 a legalacsonyabb haematocrit-negyedhez képest, Student  $t$ -teszt; #: p < 0,05, ##: p < 0,01, ###: p < 0,001 varianciaanalízissel a haematocritnegyedek között.



**16. táblázat. A haematocrit (Hct) függvényében ábrázolt haematocrit/vérviszkozitás (Hct/VV) mérési pontsorokhoz illesztett Gauss-görbék jellemzői.**

	Sebesség- gradiens (s <sup>-1</sup> )	<b>Maximumérték</b> helye a Hct- tengelyen (%)	A Hct/VV maximuma (mPa <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	Az illesztett görbe MHÁ-ja (mPa <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
Egészséges kontrollok (n = 32)	10	43,0	5,7	0,63
	90	44,3	9,7	0,70
	200	59,7	11,0	0,75
Hyperlipidaemiás betegek (n = 52)	10	41,8	4,3	0,61
	90	43,5	8,5	0,55
	200	51,8	9,6	0,59
Raynaud-kóros betegek (n = 120)	10	25,5	6,3	0,25
	90	38,3	9,2	0,20
	200	38,8	10,3	0,19
MHÁ: maradék hiba átlaga				

#### **4.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása**

##### **4.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei**

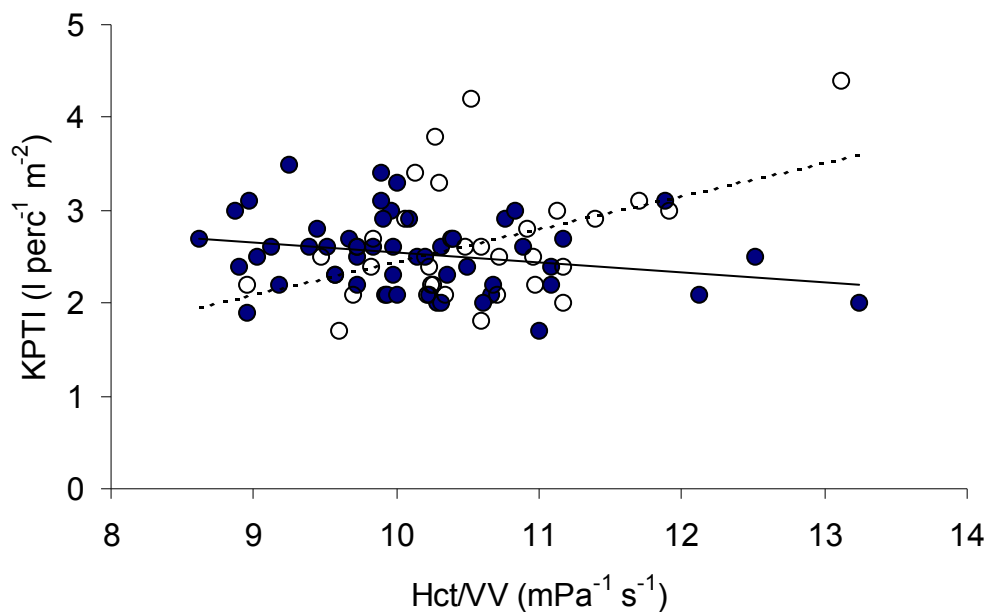
A két nem között nem volt különbség az átlagos életkorban és testtömegindexben, az artériás hypertoniabetegség és a diabetes mellitus előfordulási gyakoriságában valamint a szérum lipidszintek, a leukocytaszám és a fibrinogénszint átlagában. Azonban a dohányosok és az ex-dohányosok valamint a korábbi myocardialis infarktust elszenvedettek aránya szignifikánsan magasabb volt a férfiakban, mint a nőkben ( $p < 0,001$  és  $p < 0,01$ , **17. táblázat**). A férfiak átlagos Hct-je továbbá – a plazmaviszkozitás kivételével – minden más hemoreológiai paramétere szignifikánsan magasabbnak volt számolható, mint nőkben. Hasonlóképpen a coronariastenosisok súlyossági pontszáma szignifikánsan magasabb volt a férfiakban. A keringési perctérfogat, a lökettérfogat-index és a löketfrakció nemi átlagai statisztikai értelemben nem különböztek, de a szisztémás vascularis rezisztenciaindex jelentősen nagyobb volt a férfiakban (**17. táblázat**).

A hemoreológiai paraméterek és a keringési perctérfogat, lökettérfogat-index és löketfrakció között végzett lineáris regresszióelemzés nem hozott nemi különbségeket. Azonban a keringési perctérfogat és a Hct/VV hányados közötti lineáris regressziós korrelációt nőkben pozitívnek ( $n = 55$ ,  $r = 0,468$ ,  $p = 0,006$ ) viszont az 56 éves vagy annál idősebb férfiakban negatívnak találtuk ( $n = 51$ ,  $r = -0,485$ ,  $p = 0,01$ , **13. ábra**).

**17. táblázat. A coronariabetegek jellegzetességei.**

Paraméterek	Összes beteg	Férfiak	Nők	p <
Betegszám (%)	162 (100)	107 (66)	55 (34)	--
Életkor (évek)	55,0±9,7	54,9±9,9	55,4±9,4	NSz
Testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	27,7±3,6	28,0±3,5	27,1±3,7	NSz
Jelenlegi vagy ex-dohányosok (%)	77	89	52	0,001
Korábbi akut myocardialis infarctus (%)	52	62	33	0,01
Artériás hypertensio (%)	68	61	80	NSz
Diabetes mellitus (%)	23	23	22	NSz
Összes koleszterin (mmol/l)	5,81±1,28	5,76±1,06	5,91±1,61	NSz
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,24±1,37	3,18±1,41	3,33±1,30	NSz
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,12±0,33	1,08±0,34	1,17±0,32	NSz
Trigliceridek (mmol/l)	2,43±1,43	2,48±1,42	2,34±1,46	NSz
Leukocytaszám (1000/μl)	7,30±1,91	7,42±1,75	7,07±2,17	NSz
Fibrinogén (g/l)	3,13±0,70	3,16±0,71	3,09±0,69	NSz
Haematocrit (%)	40,8±3,8	42,3±3,4	38,0±2,8	0,00001
Plazmaviszkozitás (mPa s)	1,28±0,10	1,29±0,10	1,27±0,10	NSz
VV (mPa s, sebességgr.: 10 s <sup>-1</sup> )	8,11±1,80	8,71±1,69	6,97±1,40	0,00001
VV (mPa s, sebességgr.: 90 s <sup>-1</sup> )	4,50±0,63	4,72±0,56	4,07±0,54	0,00001
VV (mPa s, sebességgr.: 200 s <sup>-1</sup> )	4,00±0,51	4,17±0,45	3,67±0,46	0,00001
Hct/VV (mPa <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> , sebességgr.: 10 s <sup>-1</sup> )	5,07±1,20	4,78±1,25	5,61±0,88	0,0001
Hct/VV (mPa <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> , sebességgr.: 90 s <sup>-1</sup> )	8,93±1,64	8,68±1,88	9,41±0,85	0,005
Hct/VV (mPa <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> , sebességgr.: 200 s <sup>-1</sup> )	10,0±1,8	9,78±2,12	10,4±0,9	0,02
Bal ant. descend. stenosis-pontszám	3,1±1,5	3,4±1,2	2,4±1,8	0,00001
Circumflex stenosis-pontszám	2,6±1,7	2,8±1,6	2,0±1,7	0,005
Jobb coronaria stenosis-pontszám	2,6±1,7	2,8±1,6	2,1±1,9	0,0005
Teljes coronariastenosis-pontszám	8,2±4,3	9,1±3,8	6,5±4,7	0,0002
Keringési perctérfogat (l/perc/m <sup>2</sup> )	2,57±0,50	2,53±0,41	2,64±0,63	NSz
Lökettérfogatindex (ml/perc/m <sup>2</sup> )	38,5±7,8	38,2±7,2	39,0±8,7	NSz
SVRI (din s/cm <sup>5</sup> )	1551±355	1463±288	1689±410	0,005
Bal kamrai löketfrakció (%)	51,6±8,9	50,8±8,9	54,0±8,3	NSz

Hct: haematocrit, HDL: high density lipoproteins, LDL: low density lipoproteins, SVRI: szisztémás vascularis rezisztenciaindex, VV: vérviszkozitás, átlagok ± SD



**13. ábra. Lineáris regresszióanalízis a haematocrit/vérviszkozitás (Hct/VV) hányados és a keringési perctérfogatindex (KPTI) között coronariabeteg nőkben (○, szaggatott vonal,  $r = 0,468$ ,  $p = 0,006$ ) és 56 éves vagy annál idősebb férfiakban (●, folyamatos vonal,  $r = -0,485$ ,  $p = 0,01$ ).**

#### **4.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben**

Az alcsoportok jellemzői és statisztikai összehasonlításuk a **18. táblázat**ban láthatóak. A „C” csoportba tartozó betegek átlagos életkora szignifikánsan magasabb, a trigliceridszintje és Hct/VV aránya alacsonyabb volt, mint az „NC” csoporté. A ROC görbék szerint a hagyományos paraméterek nem tudták előre jelezni a cardialis halálozást (**19. táblázat**), a Hct/VV arány viszont alkalmas volt erre. (AUC: 0,716,  $p = 0,028$ , **14/a ábra**) Legjobb határpontnak a  $88,8 \text{ Pa}^{-1}\text{s}^{-1}$  Hct/VV arány tűnt (specifitás 70%, szenzitivitás 70%). A Kaplan–Meier-analízis a felső és alsó félcsoporthoz csak a

fibrinogén ( $p = 0,03$ ) és a Hct/VV arány ( $p = 0,009$ ) esetén talált szignifikáns különbséget (14/b ábra).

**18. táblázat. A 78 koszorúér-beteg klinikai jellemzői.**

	Teljes csoport (n = 78)	„C” csoport (n = 10)	„NC” csoport (n = 68)
Férfiak (%)	62	80	59
Életkor (év)	$54,4 \pm 8,7$	$62,3 \pm 10,1$	$53,3 \pm 8,9^*$
Dohányzók (%)	51	30	54
Magas vérnyomás (%)	69	90	67
Diabetes mellitus (%)	29	40	27
Korábbi szívinfarktus (%)	61	80	58
Testtömegindex ( $\text{kg/m}^2$ )	$27,6 \pm 3,6$	$27,7 \pm 4,3$	$27,6 \pm 3,5$
Triglicerid ( $\text{mmol/l}$ )	$2,5 \pm 1,6$	$1,8 \pm 0,5$	$2,6 \pm 1,6^*$
Összes koleszterin ( $\text{mmol/l}$ )	$5,8 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,9$	$5,9 \pm 1,2$
HDL/LDL-arány	$0,31 \pm 0,13$	$0,28 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,14$
Haematocrit (%)	$40,4 \pm 4,0$	$40,6 \pm 4,7$	$40,4 \pm 3,9$
Fibrinogén ( $\text{g/l}$ )	$3,2 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,6$
VV ( $\text{mPa s}$ , sebességgr.: $90 \text{ s}^{-1}$ )	$4,4 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,6$
PV ( $\text{mPa s}$ )	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
Hct/VV ( $\text{Pa}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	$92 \pm 9$	$87 \pm 5$	$93 \pm 9^*$
KPTI ( $\text{l/perc/m}^2$ )	$2,6 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5$
Bal kamrai löketfrakció (%)	$50,9 \pm 9,3$	$48,0 \pm 10,6$	$51,5 \pm 9,0$

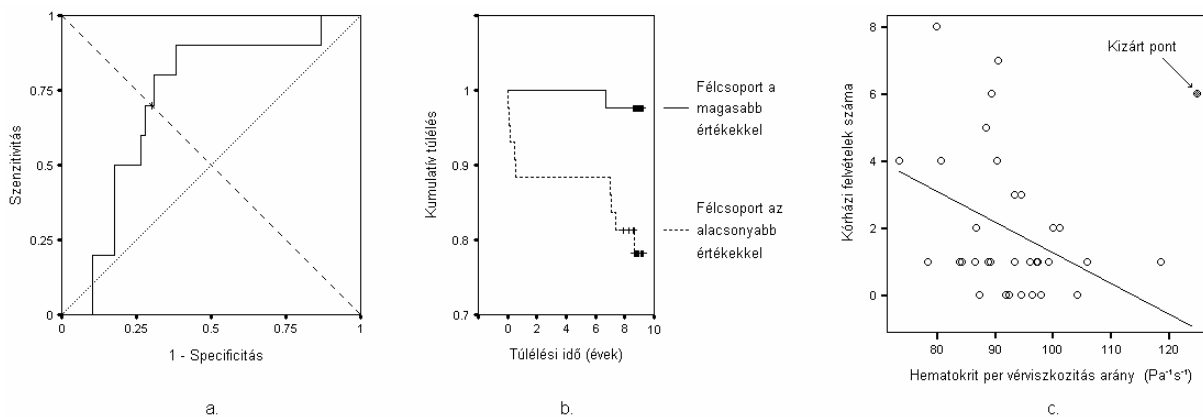
C: szívbetegség miatti halálozás; Hct/VV: haematocrit/vérviszkozitás arány, HDL: nagy sűrűségű lipoprotein, KPTI: keringési perctérfogat-index, LDL: kis sűrűségű lipoprotein, NC: nem szív eredetű halálozás, vagy túlélő, PV: plazmaviszkozitás, VV: vérviszkozitás, átlag  $\pm$  SD; \*:  $p < 0,05$  a „C” csoporthoz viszonyítva

Harmincnégy beteg válaszolt a hospitalizációt érintő kérdőívünkre. A vizsgált paraméterek (kor, testtömegindex, triglicerid, Hct, plazmaviszkozitás, VV, Hct/VV arány, keringési perctérfogat-index, bal kamrai ejekciós frakció) közül egyik sem korrelált szignifikáns mértékben a kórházi bennfekvések számával, de a Hct/VV arány esetén egy nyilvánvalóan távol eső pont kizárása után ez a korreláció szignifikánsnak bizonyult (Pearson  $r$ : -0,377,  $p$  = 0,03, **14/c ábra**).

**19. táblázat. ROC (receiver operating characteristic) görbék alatti terület, a szíveredetű halálozás jóslásának megítélésére**

	AUC	p
<b>Testtömegindex</b>	0,512	NS
Triglicerid	0,320	NS
Összcholesterin	0,419	NS
HDL/LDL-arány	0,566	NS
Haematocrit	0,502	NS
Fibrinogén	0,566	NS
Vérviszkozitás	0,621	NS
Plazmaviszkozitás	0,652	NS
Haematocrit/vérviszkozitás arány	0,716	0,028
Keringési perctérfogat-index	0,631	NS
Bal kamrai löketfrakció	0,615	NS

AUC (area under curve): az ROC görbe alatti terület,  
HDL: nagy sűrűségű lipoprotein, LDL: kis sűrűségű lipoprotein



**14. ábra. A haematocrit/vérviszkozitás (Hct/VV) hányados cardialis halálozást jósló erejének ábrázolása a „receiver operating curve-vel” (a görbe alatti területarány: 0,716,  $p = 0,028$ , „a” rész). Kaplan–Meier túlélési görbék a Hct/VV arány szerint alsó és felső félcsoportba sorolt betegek esetén ( $p = 0,009$ , „b” rész). Pontdiagram a Hct/VV arány és az utankövetés során szívproblémák miatti kórházi felvételek száma közötti összefüggés ábrázolására (Pearson  $r$ : -0,377,  $p = 0,03$ , „c” rész).**

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A leukocyták antiszedimentációjának alapjai

#### 5.1.1. A leukocyták antiszedimentációjának dinamikája

Az alvadásgátlóval kezelt teljes vér gravitációs szedimentálódásának folyamata 3 fázisra bontható. Az első, 15–20 perces időszakaszban erythrocyta-aggregátumok képződnek (a sejtek lapszerinti összetapadásával létrejövő pénztekercsszerű „fonalak” háromdimenziós, gombolyagszerű testeket alkotnak), a második, 30–90 percig tartó fázisban ezek az egyforma nagyságú aggregátum-gömbök az Einstein–Stokes-egyenlettel leírt módon, állandó sebességgel süllyednek, miközben a sejtek és a plazma egymástól mind jobban elkülönülnek [Fabry 1987]. Az utolsó, 3. fázisban az aggregátumok egymáshoz tömörülnek. Az erythrocyta-aggregátumok kialakulása közben a leukocyták a süllyedéscső falának közelébe kerülnek, majd a fal mentén felfelé áramlanak, végül – több óra elteltével – a plazma és a sejtek közötti határrétegre ülepednek létrehozva a „buffy coat”-ot.

Több faktor befolyásolhatja a leukocyták mozgását a függőleges helyzetű csőben: az erythrocyták szedimentációs sebessége, a plazma viszkozitása és – feltételezhetően – a leukocyták tulajdonságai (sűrűségük, alakjuk, méretük, aggregátum-képződési tendenciájuk) is módosíthatja ezt a jelenséget. Ezeken kívül az éretlen PMN leukocyták is okozhatják a teljes populáció átlagos fajsúlycsökkenését, ugyanis feltételezhető, hogy a fiatal („stáb” és „jugend”) alakok sűrűsége kisebb, mint az érett sejteké [Van den Akker 2008]. (A PMN leukocyták vérsejt-szedimentáció közben észlelt változó aszcendációs tulajdonságai a leukocyta-izolálással kapcsolatos kérdéseket is felvethet. Például azt, hogy ugyanazokat a leukocyta-szubpopulációkat kapjuk-e, ha különböző vérmintákból végzünk leukocyta-izolálást? Lehetséges, hogy a leukocyták vizsgálandó frakciója egyes mintákban



felemelkedik, más mintákban a erythrocyták között marad még akkor is, ha a szedimentációs izolálási eljárást pl. dextrán-oldattal gyorsítjuk.)

A SIRS tüneteit az infekciós góc vagy fertőzés nélküli szövetkárosodás okozhatja. Mindkét patogenezis következményeként az elsődleges gyulladásos mediátorok (bakteriális endotoxinok, INF- $\alpha$ , IF-ek) aktiválják a monocytákat és a PMN leukocytákat. A folyamatot tovább fokozhatják a megjelenő másodlagos mediátorok (complement-fragmentumok, thrombocytá aggregációs faktor stb.) [Lamy 1995]. *In vitro* kísérletben Zoratti és munkatársai igazolták, hogy az aktivált leukocyták (eosinophilek) sűrűsége kisebb, mint a nyugalmi állapotban lévő kontroll sejteké [Zoratti 1992]. Ez a megfigyelés magyarázatul szolgálhat az általunk megfigyelt jelenségekre. Ugyanis feltételezhetjük, hogy a SIRS kialakulása közben növekszik a leukocyták aktiváltsági állapota, ezzel együtt a csökkenő sejtsűrűség fokozhatja a LAR-t. Ezt a hipotetikus logikai sort erősíti Evans és munkatársainak duplavak, placebo-kontrollált, humán kísérlete, amellyel igazolták, hogy a leukocyták fajsúlyát növeli az inhalációs corticosteroid előkezelés asthma bronchialis betegekben [Evans 1993]. Ezzel a megfigyeléssel összhangban a munkacsoportunk azt a megfigyelést publikálta, hogy a teljes vér *in vitro* előkezelése vízóldékony prednizolonnal dózisfüggő módon csökkentette a LAR-t [Bogar 1993].

A leukocytákkal kapcsolatos előkészítő műveletek és a sejtek tárolása is fokozhatja az aktiváltsági állapotukat [Nash 1988]. Így az izolálási folyamat elkerülése, tehát a teljes vér kísérleti használata növelheti a leukocytákkal kapcsolatos funkcionális tesztek megbízhatóságát főként klinikai tanulmányok esetén. Bár a LAR-mérések teljes vért igényelnek és így az eredményt az ESzR ill. további, nem-leukocytá faktorok is jelentősen befolyásolják (erythrocyta-szám, plazmafajsúly és plazmaviszkozitás), de a méréseink azt igazolták, hogy a LAR érzékenyebb a szisztémás gyulladás követésére, mint az ESzR.

A teljes vér szedimentációjának első 20 percében nem találtunk szignifikáns különbséget az egészséges egyének és a betegektől származó minták között (**9. ábra, A rész**). Ezzel a jelenséggel szemben a leukocyták koncentrációja a véroszlop felső felében a két vizsgált csoport között már jelentős különbségeket mutatott (**9. ábra, B rész**). A szedimentáció 20. perce után az egészséges egyénekből és a betegből vett leukocyták felfelé történő áramlásának intenzitása megegyezett a megfelelő csoport erythrocytáinak süllyedési tendenciájával. E mérésorozat eredménye azt jelezte, hogy valószínűleg az első 30 percben lesz előnyös mérnünk a LAR-t, mert ebben a mérési időszakaszban kapjuk a legnagyobb leukocyta antiszedimentációs arányeltérést az egészségesek és a súlyos gyulladásos állapotban lévők között. Ezzel együtt még azt is feltételeztük, hogy a szedimentáció első fázisában az erythrocyta-aggregátumok süllyedése még kisebb intenzitású plazmaáramlást és vele együtt leukocyta sodródást generál felfelé, mint a második 30 percben. A későbbiekben, nagyobb egészséges és betegcsoporton megismételve a méréseket arra a következtetésre jutottunk, hogy a 60 perces LAR produkálja a legnagyobb különbséget az egészséges és az akut gyulladásos állapot megkülönböztetéséhez (e vizsgálatokat nem publikáltuk). Ezt követően valamennyi mérés a 60 perces szedimentációs idővel készült.

A vizsgált paraméterek közül a Hct-érték és az erythrocyta-aggregációs index bizonyult az ESzR fő meghatározóinak, ezzel szemben a fibrinogénszint és a VV kevésbé hatott rá (**5. táblázat**). A LAR-ral legszorosabb lineáris korrelációt az ESzR, a VV és a Hct mutatta azt jelezve, hogy a leukocytáknak a süllyedéscsőbeli mozgását a környezetük sejtes és plazmatikus fázisának tulajdonságai befolyásolják. Mindemellett feltételeztük: a LAR mértékét a leukocyták minőségváltozása is befolyásolja. Ezt a hipotézist a LAR és a leukocyta-adherencia közötti szoros korreláció (**5. táblázat**) ill. másoknak [Fabry 1987, Van den Akker 2008], a PMN-aktivációt kísérő sejtfajsúly-csökkenéses megfigyelései is

alátámasztották. Tehát a vizsgálatokból azt feltételeztük, hogy a leukocyták antiszedimentációját számos faktor befolyásolhatja (leukocyta-adherencia, Hct, VV és ESzR). Ezek között az összefüggések között a legerősebbnek a LAR és a leukocytáknak idegen felszínen mutatott tapadékonysága bizonyult. Az adherencia fokozódása bizonyítottan a szisztémás gyulladásos válasz következménye. Ezzel a mérésorozattal sikerült először összefüggést bizonyítani a leukocyták aktiváltsági állapota és a szedimentációs tulajdonságaik között. A vizsgálatok további tanulmányok tervezésére sarkallta a munkacsoportunkat annak érdekében, hogy kiderüljön, a LAR – *in vitro* kezeléssel – az ESzR-től függetlenül is módosítható-e.

A LAR mérések átlagos variációs koefficiensét 3,2%-nak, az ESzR átlagos szórását pedig 5,7%-nak számítottuk. Miért kaptunk pontosabb mérési eredményeket a leukocyta antiszedimentációval, mint az erythrocyta szedimentációval? Ha egészségeseknél a teljes vér süllyedési értéke egy óra alatt 5–10 mm közötti, akkor az 1 mm-es leolvasási tévedés 10–20%-os mérési hibaként jelenik meg. A LAR meghatározásánál a leukocyta-koncentrációt az eredeti és az antiszedimentációs mintában is meghatározzuk, de ez a módszer – főként ha sejtszámláló automatával történik – sokkal pontosabb eredményt ad, mint annak eldöntése, hogy az erythrocyta-süllyedés pl. 7 vagy 8 mm értékű-e.

### **5.1.2. A leukocyta antiszedimentáció módosítása *in vitro* gyógyszerkezeléssel**

A protamin, prednizolon és a lidocain is megváltoztatja a leukocyták sejttéltani tulajdonságait. Korábbi megfigyelések szerint protaminnal gátolni lehet az érzéstelenített nyulak mesenterialis venuláinak endotheljéhez tapadó és ott tovaguruló PMN leukocyták számát [Moreira-Ludewig 1992]. Ez az *in vivo* megfigyelés azt jelzi, hogy a leukocyták aktivációját protamin alkalmazásával gátolni lehet. A feltételezést egy másik tanulmány is

alátámasztotta, amelyben a protamin számos leukocyt-stimuláns (kemotaktikus hexapeptid, leukotriene B4 és aktivált complement faktor-5) gyenge inhibitorának bizonyult [Tangelder 1991]. Más vizsgálatokban kiderült, hogy a protamin mellett [Nash 1988] a corticosteroidok [MacGregor 1977, Gin 1985, Nishiwaki 1997] suppressálják a monocyták és a PMN leukocyták aktivációját. E jelenséghez hasonlóan a lidocain is gyengítette az endotoxin-indukálta leukocyt-aktivációt és következményesen mérsékelte a leukocyták és az endothelsejtek közötti adhéziót és az interstitialis oedemaképződést [Giddon 1972, Schmidt 1997]. A lidocain a nem biológiai felszíneken is gátolta a leukocyt-tapadást, csökkentette a szabad oxigéngyökök és a proteázok termelődésének intenzitását, és gyengítette proszttaglandinok, leukotrienek és thromboxan-végtermékek felszabadulását [Schmidt 1997]. A jelenségek mögötti mechanizmus még nem teljesen tisztázott, azonban feltételezhető, hogy a lidocain a sejtmembrán Na-K-csatornáinak gátlásával nemcsak az akciós potenciál tovaterjedését akadályozza meg, de általános membránstabilizáló hatást is okoz [Friederich 2003].

MacGregor ill. Gin és munkatársai igazolták, hogy a prednizolon (és a lidocain) membránstabilizáló hatásának következtében nem megy végbe a leukocyták spontán aktivációja [MacGregor 1977, Gin 1985]. Ez a megfigyelés összhangban van Zoratti és munkatársa [Zoratti 1992] *in vitro* méréseivel valamint Evans és munkatársainak humán kísérleteivel [Evans 1993]. Bebizonyították, hogy a leukocyt-aktiválódás a sejtek fajsúlyát csökkenti, továbbá az inhalációs corticosteroidok alkalmazásával az eosinophil sejtek fajsúlya növekszik. Tehát több adat is arra utal, hogy a PMN-aktiválódás a sejtfajsúly csökkenésével jár, s ha ez valóban így van, akkor a könnyebb PMN leukocyták nagyobb számban kerülhetnek az egyórás szedimentáció végére a véroszlop felső felébe.

Számos endogén és exogén anyag fokozza a PMN leukocyták és a monocyták aktiváltságát. A Gram-negatív baktériumok felszínéről származó lipopolysaccharidok, az

endotoxinok hatékony módon aktiválják a leukocytákat, továbbá számos endogén gyulladásos mediátor hasonló módon változtatja meg a leukocyták működését és így fokozzák a gyulladásos válaszreakciót. Ezzel a mechanizmussal ellentétes a corticosteroidok hatása. *In vitro* kísérletsorozatunkban a vízdoldékony prednizolonkezelés a pro- ill. anti-inflammációs egyensúlyt a gyulladásgátlás irányába változtatta meg. A mérések tervezésénél fontosnak tekintettük, hogy a mindhárom szer legalacsonyabb koncentrációja egyezzen a hatóanyag terápiás szérumszintjével.

A fenti mérések befejeztével úgy tűnt, a LAR-mérések gyakorlati alkalmazásának esetleges lehetőségét az adhatja, hogy a PMN leukocyták az mikroorganizmusok hatására másodperces, perces gyorsasággal aktiválódnak. Ezzel szemben az ESzR megváltozásához 2–3 napnyi időnek is el kell telni, míg a hepaticus fehérjeszintézis eredményeként az acut fázis fehérjék (köztük elsősorban a fibrinogén) hatására az ESzR növekedni kezd. Tehát feltételezhettük, hogy a LAR a gyulladásos jelenségek érzékeny és nagyon korai tesztje lehet. A mérési módszer ilyen jellegű hasznát (specifitását, szenzitivitását, prediktív erejét) további kiterjedt klinikai mérésekkel kívántuk vizsgálni.

### **5.1.3. A LAR és a PMN leukocyták sejtszerkezeti jelenségei közötti összefüggés**

A flow cytometriás vizsgálatsorozatunk igazolta, hogy az egészségesekhez képest a szeptikus betegek vénás vérében olyan speciális morfológiájú leukocyták (elsősorban PMN-ek) találhatóak, amelyek – egyórás szedimentáció után – szignifikánsan nagyobb arányban találhatóak a felső vérmintafélben. Ebből valószínűsíthető, hogy a szeptikus betegek PMN leukocytái és plazmája közötti faj súlykülönbség nagyobb, mint az egészséges egyéneknél. Ezt okozhatja a betegekben megnövekedett plazmasűrűség és/vagy a leukocyták aktivált állapota miatt kialakult kisebb sejtfaj súly. Az előbbi

jelenségre, a szepszis okozta plazmafajsúly-csökkenésre utaló közleményt – a szakirodalom alapos áttekintése után – sem találtunk. A flow cytometriás vizsgálattal azt igazoltuk, hogy a szeptikus betegek vérmintáiban az egyórás vérsüllyedés után a felső véroszlopból nyert PMN leukocyták sejt méretükben kisebbek ( $p < 0,005$ ) és kevesebb cytoplasma-granulumot tartalmaznak ( $p < 0,005$ ), mint az egészségesekből származók (**6. táblázat**).

A szeptikus betegek felszálló PMN leukocytáiban a cytoplasma átlagos granularitási indexének csökkent értékét a degranulációval és a késleltetett apoptosissal magyarázhatjuk. Ugyanis a szeptikus kórfolyamat során számos szövetben fokozódik az apoptózis, de a leukocyták tervezett halála (a sejtszerkezet kondenzálódása) lelassul [**Gerschenson 1992**]. Korábbi megfigyelésekből az is kiderült, hogy a PMN leukocyták gátolt apoptosist összefüggésbe lehet hozni a pro-inflammatorikus mediátorok, endotoxinok, TNF- $\alpha$ , interferonok, granulocita és monocita kolóniastimuláló faktorok jelenlétével [**Jimenez 1997, Kam 2000**]. Ha a sejtterfogat egységére számítható granularitási indexet vesszük figyelembe (**7. táblázat**), akkor megállapíthatjuk, hogy a szeptikus betegek felszálló, tehát „könnyű” PMN leukocytái – a kisebb sejt méretük ellenére – viszonylag magas granulumtartalmúak, és ezzel elkülönülnek a leszálló „nehéz” szeptikus sejtektől ( $p < 0,005$ ) és az egészséges PMN-ektől ( $p < 0,005$ ). A másik két vizsgált leukocyta sejt típusban – sem az egészségesek, sem a betegek mintáiban – nem jelentkezett a felső és az alsó véroszlopfél közötti relatív, azaz a sejtterfogat egysége vonatkoztatott granularitáskülönbség (**7. táblázat**). Ennek számos oka lehet. Az egyik kézenfekvő magyarázat az, hogy a monocyták abszolút száma jelentősen kisebb, mint a PMN leukocytáké, következményesen az alacsonyabb sejtszám nagyobb mérési hibaarányt tartalmazhat. Második magyarázat: a monocyták és lymphocyták granulumtartalma eleve jelentéktelen (saját méréseink szerint a PMN leukocyták 1/3-a és 1/6-a), emiatt a

granularitásukat figyelembe venni nem teljesen releváns. Végül harmadik magyarázatként a PMN leukocyták és a mononuclearis sejtek közötti jelentős többlet sejtmembránfelszín különbségére is tekintettel kell lennünk. Ugyanis kemotaktikus ágensek hatására sejttérfogat-változás (zsugorodás vagy duzzadás) következik be, ami a PMN leukocyták esetén átlagosan 41%, monocytákon 8% és lymphocytákon mindössze 2% lehet [O’Flaherty 1977, Nash 1988].

Tehát összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a súlyos infekció és a következményes szeptikus kórfolyamat a leukocyták közül a PMN-ek egyórás szedimentációs eloszlását inhomogénné teszi. A kisebb sejtméretű sejtek szignifikánsan nagyobb arányban jelennek meg a felső véroszlopfélben, mint az alsóban. Az egészséges egyénekben nincs sejttérfogatkülönbség az alsó és a felső véroszlopfél között. A szeptikus betegek ascendáló PMN leukocytáinak az átlagos sejtszerkezeti komplexitása abszolút és relatív, vagyis sejttérfogategységre vonatkoztatottan is nagyobb, mint az erythrocytákkal együtt süllyedőké vagy az egészségesek felemelkedő PMN leukocytáinak granularitási indexe. A megfigyelt jelenséget részben magyarázza a szeptikus kórfolyamattal összefüggésbe hozható szabályozatlan ill. gátolt apoptózis.

## **5.2. A LAR mérésének diagnosztikai alkalmazása**

### **5.2.1. A LAR összefüggései a gyulladáshoz vezető tünetekkel**

Valószínű, hogy a vér sejt és folyékony alkotóelemeinek fajsúlysorrendje (plazma < thrombocyták < lymphocyták < monocyták < PMN leukocyták < erythrocyták) elsődlegesen meghatározza a süllyedéscsőben a sejtek elhelyezkedését. A nyugalmi vérmintában az erythrocyták aggregációs gömböket (reverzibilis rögzítőket) képeznek, melyeknek a felszín/tömeg aránya nagyságrendekkel kisebb, mint az egyedi erythrocytáké.

Ilymódom az erythrocyták süllyedési sebessége egyenes arányban áll az aggregátumok nagyságával. A leukocyták – a köztük lévő viszonylag nagy távolság miatt – kisebb aggregátumokat képezhetnek az egy órás szedimentációs idő alatt.

Az egészségesek csoportjában az átlagos LAR-t 12,5%-nak találtuk. A PMN leukocyták 17,4%-a, a mononuclearis sejtek 9,1%-a emelkedett a süllyedéscsőbe helyezett véroszlop felső felébe (**8. táblázat**). Ez ellentmond a két szubpopuláció közötti fajsúlykülönbségnek, aminek ismeretében azt várnánk, hogy a kisebb fajsúlyú mononuclearis sejtek emelkednek fel nagyobb aránnyal. Az általunk tapasztalt jelenségre Nash és munkatársainak megfigyelése adhat magyarázatot, akik azt vizsgálták, hogy *in vitro* körülmények között a leukocyta-aktiváció sejttérfogat-változásokkal is összefügg [**Nash 1988**].

A SIRS összetevői szenzitíven – bár nem elegendő specificitással – jelzik az általános gyulladásos folyamat kialakulását. Ha az ismert 4 kritériumból 2 teljesül, a beteg SIRS-pozitívnak tekinthető, s ha ehhez az állapothoz infekciós forrást is lehet társítani, a beteg szeptikusnak tekintendő. Ennek megfelelően – az utóbbi másfél évtizedben – a fertőzés diagnózisán kívül a SIRS-összetevők adják a szepszis kórismézésének eszközét [**ACCP/SCCM 1993**]. Ez a tény irányította a figyelmünket arra, hogy megvizsgáljuk, az ESzR, a CRP vagy a LAR értékei állnak-e szorosabb lineáris korrelációban a SIRS-pontszámokkal. Az intenzív osztályon posztoperatív ellátásban részesült 15 beteg háromnapos követésével azt találtuk, hogy csak a LAR-értékeket lehetett összefüggésbe hozni a szisztémás gyulladásos válaszreakció intenzitásával ( $r = 0,493$ ,  $p < 0,01$ ) [**Bogár 1997**]. Ezek a vizsgálati eredmények meggyőzően bizonyították, hogy a leukocyta antiszedimentációval értékes információkat kaphatunk a gyulladás súlyosságáról intenzív osztályon ápolott betegekben. Ezek után azt kívántuk ellenőrizni, hogy a LAR-mérés vajon megfelelően támogatja-e magának az infekciónak a diagnosztizálását. Esetlegesen képes-e



a hagyományos vizsgálatokhoz képest korábban jelezni súlyos szövődeményekkel járó posztoperatív fertőzéseket.

### **5.2.2. A LAR jelző értéke a bacteriaemia diagnosztizálásában**

Az intenzív osztályon ápolott 39 beteg hemokultúra-vizsgálatából arra a következtetésre jutottunk, hogy láz kialakulásakor a véráramban megjelenő mikroorganizmusok megváltoztatják a leukocyták szedimentációs tulajdonságait. Ezt a jelenséget nem kísérte az egyéb, vizsgált paraméterek (PCT, leukocytaszám vagy ESzR) változása. A fokozott leukocyta antiszedimentációs jelenség hátterét és okait korábbi megfigyelések segítik megmagyarázni [Liaudat 2001, Kern 2001, Groeneveld 2001, Chirouze 2002, Ansari-Lari 2003, von Lilienfeld-Toal 2004,]. A mikroorganizmusok véráram-inváziója szignifikánsan növeli számos, keringő, szolúbilis gyulladásos mediátor pl. a lipopolysacharidok [Hurley 1995], CRP [Byl 1997, Liaudat 2001, Chirouze 2002, von Lilienfeld-Toal 2004, Wyllie 2005,], TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, aktivált complement fragmentumok [Byl 1997, Groeneveld 2001, Kern 2001, von Lilienfeld-Toal 2004] és a PCT [Liaudat 2001, Chirouze 2002, von Lilienfeld-Toal 2004] plazmakoncentrációját. E molekulák többfunkciós citokinek, és a többségük a monocyta-macrophag-sejtvonal aktivációjával termelődik. A folyamat központi szerepet játszik a baktériumokkal, vírusokkal és gombákkal szemben kialakuló specifikus és a nem-specifikus immunválaszban. Egyéb leukocyta-altípusok (T- és B-lymphocyták, PMN leukocyták) ugyancsak részt vesznek a gyulladásos folyamatban úgy, hogy egyszerre forrásai és célsejtjei is a citokineknek [Spittler 2000]. Bacteriaemiában, miközben a plazma citokinszintje jelentősen megemelkedik [Groeneveld 2001, Kern 2001, Liaudat 2001, Chirouze 2002, Ansari-Lari 2003, von Lilienfeld-Toal 2004], feltételezhető, hogy szinte

minden leukocytatípus aktiválódik [Akira 1990, Spittler 2000]. A 4.1.3. és a 4.2.1. fejezetekben leírt méréseinkkel igazoltuk, hogy a szeptikus aktiválódás állapotában – az egészséges kontrollokhöz képest – szignifikánsan több leukocyta antiszedimentálódik és az a jelenség összefüggésben van a szisztémás gyulladás intenzitásával is. Tehát valószínűsíthető, hogy a LAR-vizsgálat a keringésbe jutott antigének által kiváltott mononuclearis és PMN leukocyta-aktiváció mértékét tükrözi. Ennek megfelelően a LAR-teszt az intenzív osztályon ápolott betegek lázkiugrásaival kapcsolatos antibiotikum-alkalmazás javallatával kapcsolatos döntéshozatalt is segítheti.

A vizsgálatunkban az álnegatív hemokultúra-eredmények megjelenésének valószínűségét a minimálisra kívántuk csökkenteni oly módon, hogy kizártuk azokat a betegeket, akik a vérmintavétel előtt 48 órán belül antibiotikumot kaptak (kivéve a műtét előtti profilaktikus egyszeri adagot). Az álpozitív vizsgálati eredmények elkerülésére is figyelmet fordítottunk az arteria femoralisból történt mintavételek szigorúan aszeptikus végrehajtásával. Ennek eredményét jelzi, hogy a koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok aránya alacsony volt az összes Gram-pozitív baktériumhoz képest. A tanulmányunkban a korábbi közleményekhez viszonyítva magasabb a Gram-negatív baktériumleletek aránya a Gram-pozitívakhoz képest [Bates 1997, Vales 2002, Wyllie 2005]. Ennek háttérében a speciális betegcsoportunk állhat: szinte minden hemokultúra-mintavétel előtt már több mint 48 órája zajlott a kórházi kezelés, ennek megfelelően a tanulmányban az infekciók többségében nosocomialisak voltak, ezzel szemben a korábbi megfigyelések [Bates 1997, Vales 2002, von Lilienfeld-Toal 2004] főként közösségben szerzett fertőzésekről készültek.

A bacteriaemia-eredmények előrejelzésére már korábban is kísérletet tettek [Bates 1997, Vales 2002, Jaimes 2004]. A prognosztikus modellek általában a betegek anamnesztikus adatain alapultak. Azonban a modellek nem magával a bacteriaemiával,

hanem inkább az infekciós mortalitási kockázattal voltak összefüggésbe hozhatóak [**Vales 2002**], továbbá Gram-negatív bacteriaemia esetében alacsony prediktív értékűnek mutatkoztak [**Bates 1997**].

A bacteriaemiás tanulmányunk eredményeinek gyakorlati alkalmazását számos tényező korlátozza. Elsőként említendő, hogy az intenzív osztályon a fokozott intravénás folyadékbevitel jelentősen módosíthatja a vérplazma fajsúlyát. Minél több az intravasalis folyadékhiány pótlása céljából alkalmazott krisztalloid infúzió mennyisége, annál alacsonyabbá válhat a plazma fajsúlya. Azonban az is feltételezhető, hogy valós bacteriaemia esetén a betegek nagyobb mennyiségű intravénás folyadékbevitelt kaphattak, mint bacteriaemia nélküli láz esetén, és így a hígítottabb plazma – valószínűleg – inkább csökkentette volna a leukocyták felfelé történő áramlását. Így a megfigyelt LAR-különbség még szignifikánsabbnak tekinthető. Másodikként említhető, hogy a tanulmányban nem vizsgáltuk a leukocyták szubpopulációinak – közöttük az éretlen PMN-ek – antisedimentációját. Ansari-Lari és munkatársai igazolták, hogy az éretlen és az összes PMN leukocyta aránya nagyon specifikusan jósolta a bacteriaemia pozitivitását ill. negativitását [**Ansari-Lari 2003**].

Következésképpen megállapítható, hogy a leukocyta antisedimentációs teszttel valószínűleg megfelelően előre jelezhetjük a bacteriaemia tényét intenzív osztályon, olyan betegeken, akik antibiotikumkezelés nélkül hirtelen lázassá válnak. A következtetés alapján nem intenzív osztályos betegcsoportokon is indokolt vizsgálni a LAR-teszt alkalmazhatóságát a közösségben ill. a kórházban szerzett infekciók diagnosztikájában.

### 5.2.3. A LAR értéke a posztoperatív légzési elégtelenség jóslásában

Nyelőcsőtumor-műtét után intenzív osztályon ápolt 33 beteg vizsgálatakor azt találtuk, hogy a 2. napon kórosan emelkedett LAR ( $\geq 15\%$ ) és PCT ( $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ ) pontosan elkülönítette egymástól a 3. posztoperatív napon normoxiás és hypoxiás betegcsoportokat. A 2. napi PCT-koncentrációnak – a jóslás pontosságához számított – ROC alatti területaránya 0,85-nak bizonyult (95%-os konfidenciaintervallum: 0,71 – 0,99). Ez az érték szignifikánsan alacsonyabb volt az ugyanakkor mért LAR-érték ROC alatti területarányához képest (0,89, 95%-os konfidenciaintervallum: 0,77 – 1,00,  $p < 0,05$ ). Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a 15%-os vagy az ennél magasabb LAR értékes információnak tűnik a nyelőcsőtumor-műtét után fenyegető korai posztoperatív légzési elégtelenség előrejelzésében. Ezzel szemben a SIRS összetevői, a CRP-koncentráció, a  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  arány és a MODS-pontszám kevésbé voltak pontosak.

Ennél a pontnál szükséges magyarázatot adni arra, hogy a doktori értekezésben az egészségesekről közölt átlagos LAR-értékek miért különbözőek. A vizsgálatok első fázisában a LAR vizsgálatot a hagyományos, 200 mm-es hosszúságú Westergren-féle cső [ICSH 1993] módosításával végeztük (a 3.2.1.-es fejezetig). A későbbiekben, a 3.2.2.-es vizsgálatról a módszeren változtattunk: a Na-citrátot tartalmazó, egyszer használatos, gyári süllyedéscsőveket használtuk. A módosítás célja az volt, hogy a mérés közben a személyzetet terhelő fertőzésveszélyt csökkentsük: legyen kevesebb a fertőzött vérmintákkal végzendő manipuláció. Az első módszerrel mért fiziológiás átlagérték megközelítette a későbbi módszer patológiás határát (15%-os LAR-t). Bebizonyosodott, hogy második eljárás reprodukálhatósága ill. a kóros vérminták közötti diszkriminatív értéke meghaladja az elsőét. Sorozatmérésekben az átlagos variabilitási koefficiens 2,6%-nak kaptuk. Az utóbbi években a mérési pontosságot növelte, és a fertőzés-kockázatot

tovább mérsékelte a szedimentációs mintafelek szétválasztásában bevezetett automatizálás, amely 1%-nál kisebb térfogathibával teljesül.

Számos közlemény szerzői a PCT-t elfogadható pontosságú paraméternek találták az intenzív osztályon ápolott betegek infekciós szövődményeinek előrejelzésében [**Hensel 1998, Castelli 2004, Luyt 2005, Meisner 2006**]. A saját megfigyeléseink módszere különbözött az előzőekben idézettektől, ugyanis a munkacsoportunk nem maguknak az infekciós tüneteknek a jóslását, hanem a fertőzést megelőző speciális szövődménynek, a kezdődő tüdőbántalom első megnyilvánulásának, a hypoxiának az előrejelzését célozta. Ennek megfelelően végpontul a 3. posztoperatív napon mérhető 300 Hgmm-es  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  hányadost választottuk. Ez a korai végpont relevánsnak tekinthető, mert a normoxiás és a hypoxiás betegcsoportok intenzív osztályos halálozási arányai szignifikánsan különböztek egymástól (**13. táblázat**,  $p < 0,05$ ). Az eredményeink rávilágítanak a korai hypoxiás jelek észlelésének fontosságára is, mert ezek összefüggésben lehetnek a súlyosabb szeptikus szövődményekkel, többszervi elégtelenséggel és a mortalitás kockázatával is. A megfigyeléseinkből levonható legfontosabb következtetés úgy fogalmazható meg, hogy az emelkedett értékű PCT-szint és LAR – még az infekció egyéb, hagyományos jelei nélkül is – alkalmasak a fenyegető légzési elégtelenség és a következményes súlyos szövődmények előrejelzésére nyelőcsőtumor-műtét után.

Ranieri és munkatársai igazolták, hogy az első 3 posztoperatív napon az infekció nélküli tüdőkárosodás összefüggésbe hozható a PMN leukocyták tüdőendothelhez történő kitapadásával [**Ranieri 1999**]. Ez a jelenség következménye lehet a keringő leukocyták szolúbilis gyulladásos mediátorok hatására bekövetkező aktiválódásának. Az eddigiekben ismertetett vizsgálatosorozatainkban (**4.1.2., 4.2.1. és 4.2.2.**) igazoltuk, hogy az aktivált leukocyták antiszedimentációja meghaladja az aktiválatlan, nyugalmi állapotban lévőkét.

E vizsgálatsorozatban a munkacsoportunk minden eszközzel megkísérelte csökkenteni az intraoperatív hőveszteséget, mégis a betegeink egy része ( $n = 9$ ) enyhe hypothermiával került az ébredés után az intenzív osztályra (maghőmérsékletüket  $36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  alattinak mértük). Ennek oka az volt, hogy a sebészeti feltárás három testtáját, a hasi, mellkasi és nyaki régiót is érintette, ami a melegítő paplanok elhelyezését jelentősen korlátozta. Meglepő módon a vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 3. posztoperatív napon hypoxiássá váló betegeknek az intenzív osztályos felvételkor mért átlagos maghőmérséklete nem alacsonyabb, hanem éppen szignifikánsan magasabb volt, mint a 3. napon normoxiásoké (medián  $37,3$  versus  $36,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ , **13. táblázat**). Ezzel az összefüggéssel egyező eredményekre jutottak állatkísérletekben is. Lim és munkatársai valamint Suzuki és munkacsoportja patkánykísérletekkel igazolták, hogy a mérsékelt hypothermia megvéd a posztoperatív ill. az endotoxinindukálta acut tüdőszérüléstől [**Lim 2003, Suzuki 2004**].

Tüdőbeli infiltrátumokat sem a rendszeres hallgatózással, sem pedig a mellkasi röntgenvizsgálatokkal nem sikerült a betegeinkben az első 3 posztoperatív napon igazolni. Azonban a 16 hypoxiás beteg közül 9-nek az állapota a megfigyelési idő után súlyosabbá vált, gépi lélegeztetésükre került sor, majd közülük 5 beteget – bronchopneumonia, szeptikus sokk és többszervi elégtelenség tüneteivel – elveszítettünk. A megfigyeléseink általános gyakorlati alkalmazását korlátozza a rövid megfigyelési idő, a hónaljban mért maghőmérséklet pontatlansága, a viszonylag kis létszámú betegcsoport ill. a PCT-n és CRP-n kívül egyéb gyulladásos mediátor monitorozásának hiánya.

## 5.3. A Hct/VV hányados alkalmazása

### 5.3.1. A Hct/VV hányados alkalmazásának alapjai

A 4.3.1. fejezetben ismertetett vizsgálati eredmények azt igazolták, hogy a Hct és a Hct/VV hányados közötti összefüggés a Gauss-egyenlettel írható le egészségesek, hyperlipidaemiások és Raynaud-kóros betegek csoportjaiban. A Hct/VV arány fokozatosan emelkedett a növekvő Hct-értékkel, csúcsot ért el, majd – a további Hct-emelkedéssel – csökkent minden vizsgált csoportban (kivéve az egészségeket  $200\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén, ugyanis ebben az esetben a csúcserték a mért Hct-tartományon kívül esett).

A tanulmányunk eredményei új megvilágításba helyezték az optimális Hct meghatározásának problémáját. Igazoltuk, hogy létezik a reológiai értelmezésű optimális Hct, ennek az értéke az alapbetegségtől és az áramlási körülményektől (pl. a sebességgradienstől) függhet. Hasonló mérésorozatot Stadler és munkatársai végeztek, ők 50, 100 és 500  $\mu\text{m}$  átmérőjű csöveken 15 – 70% Hct-jű vérmintákat áramoltattak [Stadler 1990]. Azt találták, hogy minél kisebb volt a mérőcső átmérője, a látszólagos VV annál alacsonyabbnak mutatkozott. A jelenséget a Fåhræus–Lindquist-hatással magyarázták, eszerint a 0,3 mm-nél vékonyabb, merev csőben áramló vérsejtek a tengelyáramláshoz rendeződnek, ezzel csökken a teljes vér mérhető, látszólagos viszkozitása. A VV-redukció annál kifejezettebb, minél nagyobb sebességgradiensén történik a vér áramoltatása. A kísérletsorozatban Stadler és munkatársai meghatározták a Hct/VV hányadosokat is, amelyeknek maximumhelyei 51, 44 és 38%-nál jelentek meg rendre az 50, 100 és 500  $\mu\text{m}$  átmérőjű csövekben. A saját eredményeink összhangban vannak ezekkel a megfigyelésekkel, mert a vizsgált csoportokban (a hyperlipidaemiások kivételével) a

sebességgradiens növelésével (azaz a csökkenő csőátmérővel) növekedett a reológiai értelemben „optimális” Hct értéke.

Elsőként Chien és munkatársai 1966-ben javasolták azt, hogy a vér reológiai oxigénszállító kapacitásának kifejezésére a Hct/VV hányadost alkalmazzuk [Chien 1966]. Azóta számos tanulmány elemezte az optimális Hct problémakörét pusztán matematikai megközelítést [Ernst 1983], *in vitro* méréseket [Linderkamp 1981], állatkísérleteket [Gaetghens 1979] és klinikai megfigyeléseket [Höffkes 1992, VASA, Hirakata 2000] alkalmazva. A Hct-eredmények 30% és 56% között változtak attól függően, hogy a szerzők milyen áramlási körülményeket és célparamétereket alkalmaztak. Például perifériás occlusiós artériás betegek lábikraizomzatában a legmagasabb oxigénnyomást akkor érték el, amikor a fokozatos haemodilúcióval 41%-ra csökkentették a Hct-t [Höffkes 1992, Clin. Hemorrh.]. Ezzel szemben a tartósan hemodializált betegek eritropoetin-kezelésével a központi idegrendszeri oxigénszállítás optimumát a 35,2%-os Hct-nél mérték [Hirakata 2000].

Akárcsak a VV, a Hct/VV érték is széles mérési határok között változott (minimális szint:  $4,3 \text{ mPa}^{-1}\text{s}^{-1}$  a hyperlipidaemiás betegek átlaga a  $10 \text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén; maximális érték:  $11,0 \text{ mPa}^{-1}\text{s}^{-1}$  az egészségeseken a  $200 \text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén, **16. táblázat**). Ennek következtében a hemoreológiai szempontból optimális Hct-érték sebességgradiens-függő (legalacsonyabb érték: 25,5% a Raynaud-kóros betegekben a  $10 \text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén; legmagasabb érték: 59,7% az egészségesekben a  $200 \text{ s}^{-1}$  sebességgradiensén). Ez a diverzitás is magyarázhatja azt, hogy korábbi méréseknél miért kaptak a különböző vizsgálócsoportok olyan jelentős mértékű eltérést az optimális Hct-re. A saját vizsgálatunkban – matematikai illesztéssel – a hyperlipidaemiás betegcsoport Hct-tartományán belül találtuk meg a reológiaiilag optimálisnak tekinthető Hct-értékeket. Ezzel szemben az egészségesek ill. a Raynaud-kóros betegek Hct/VV görbéjének



maximumpontja a csoport Hct-tartományán kívül esett ( $200 \text{ s}^{-1}$  és  $10 \text{ s}^{-1}$ , ill. 59,7% és 25,5% Hct-értékek). Ezeket az extrém pontokat a Gauss-egyenlet extrapolálásával számoltuk. Természetesen a tanulmány eredményei megkérdőjelezhetők: ezek az ún. optimumpontok elfogadhatóak-e a klinikai gyakorlatban is? A válasz: a tendenciájuk valószínűleg elfogadható, ugyanis egyrészt az élsportolók a fizikai teljesítőképességük maximumát az élettani Hct-tartomány felett (több mint 50%-os Hct-nál) tudják teljesíteni olyan nagy keringési perctérfogat képességével, amely az artériákban magas sebességgradienst és következményesen alacsony relatív VV-t, ennek megfelelően – a hatalmas fizikai teljesítményhez kedvező – magas Hct/VV hányadost és reológiai eredményként nagy oxigénszállítást generál. Másrészt a perifériás occlusiós artériás betegek szöveti perfúzióját a terápiás haemodilutio bizonyítottan javítani képes [Koscielny 2000]. Höffkes és Ehrly e betegcsoporton (Fontaine IIb stádium) kerékpár-ergometriás terhelést végeztek miközben fokozatosan isovolaemiás haemodilutiót hajtottak végre hidroxietil-keményítőoldat (200/0,5%) infúziójával [Höffkes 1992, VASA]. Eközben azt tapasztalták, hogy a 40,5%-os Hct-értéken jelentkezett a legmagasabb szöveti oxigénnyomás a lábszár izomzatában. Mind az 50%, mind pedig a 33% közeli Hct-szint jelentősen rontotta a szöveti oxigénellátást. Ezek a megfigyelések is összhangba hozhatóak a saját mérési eredményeinkkel, mert a Raynaud-kór, és a perifériás occlusiós artériás betegség – a jelen eredményeink szerint – az egészségesekhez képest alacsonyabb reológiai optimumpontú Hct-vel jár.

További kiterjedt mérésekre van szükség annak kiderítése érdekében, hogy a Hct/VV hányados valóban segítséget ad-e a haemodilutiók ill. a transzfúziók célhaematocritjának meghatározásában. Általános elvként feltételezhetjük, hogy minél egészségesebb a szívizomzat contractilitása, (és ennek eredményként magassá válhat az artériákban kialakuló sebességgradiens), annál magasabb lesz a beteg vagy az egészséges

egyén számára optimális Hct-érték. A jelen mérések csak a hemoreológiai faktort vették alapul az optimális Hct számításához, azonban a teljes, komplex képhez szükség lesz ezeknek az eredményeknek hemodinamikai adatokkal ill. az érsebészeti állapottal történő összevetésére is. A vizsgálatunk gyakorlati alkalmazását korlátozza még az is, hogy csupán *ex vivo* megközelítést alkalmaztunk a reológiai szempontból optimális Hct-k keresésében; továbbá nem vettünk figyelembe a VV legfőbb meghatározó faktorán, a Hct-értéken kívül más egyéb tényezőt, mint a fibrinogén-koncentrációt, a plazmaviszkozitást és az erythrocyta-aggregációt. Továbbá a hemoreológiai tényezőkön kívül fontos lesz elemezni azt is, hogy az artériás anatómiai elváltozások (pl. stenosisok, collateralis keringés, poststenoticus dilatatio stb.) miként módosítják a pusztán reológiai mérésekkel megállapítható Hct-optimumot. E jelenségek miatt terveztünk további vizsgálatot annak kiderítése érdekében, hogy a Hct/VV hányados milyen összefüggést mutat ismert cardiovascularis kockázati tényezőkkel.

## **5.4. A Hct/VV hányados klinikai alkalmazása**

### **5.4.1. A Hct/VV hányados és a coronariabetegség közötti összefüggés nemi különbségei**

A férfi és nő coronariabetegek összehasonlításakor jelentős hemoreológiai különbségeket találtunk. A fibrinogén-koncentráció és a plazmaviszkozitás – annak ellenére, hogy coronariabetegségben a legismertebb reológiai kockázati tényezők [**Carter 1983, Kannel 1987, Koenig 1998, Danesh 2000**] – a vizsgálatunkban nem mutattak szignifikáns nemi különbségeket. Ezzel szemben más reológiai rizikótényezők, mint a Hct, VV és a Hct/VV hányados férfiakban szignifikánsan magasabbnak mutatkoztak, mint nőkben. A megfigyelés aláhúzza az erythrocyta-koncentráció és a VV jelentőségét a

coronariabetegség kialakulásában. Ezekkel a kockázati tényezőkkel a férfiak sokkal veszélyeztetettebbek, mint a nők.

Annak ellenére, hogy a Hct és a VV szignifikánsan magasabb férfiakban, mint nőkben, a hányadosuk, a Hct/VV arány is – minden sebességgradiensén – statisztikai szempontból jelentősen különböző. Ez a jelenség két tényezőre vezethető vissza: egyrészt a VV-beli különbségek kétszeresen nagyobbak voltak, mint a Hct-különbségek, másrészt jól ismert, hogy a Hct és a VV között nem lineáris az összefüggés. Egy korábbi tanulmányunkban (4.3. és 5.3.) azt feltételeztük, hogy minél nagyobb értékű a Hct/VV hányados, annál kedvezőbb a vér reológiai oxigénszállító kapacitása [Bogár 1995]. Ezt a hipotézist igazolni is tudtuk azzal, hogy egészségesek, hyperlipidaemiás és Raynaud-kóros betegcsoportok Hct-jának függvényében ábrázolt Hct/VV értékeit a Gauss-függvényre illeszthetőnek találtuk, ezzel bizonyítottuk más szerzőcsoportok több évvel korábbi feltételezését [Chien 1966, Stadler 1990, Höffkes 1992]. Egyéb szerzőcsoport is talált klinikai értelemben jelentős pozitív összefüggést a Hct/VV hányados és a bőrön keresztül mérhető oxigénnyomás között perifériás artériás occlusiós betegeken [Dupuy-Fons 1996].

A saját vizsgálatunkban lineáris regresszióanalízissel nem találtunk nemi különbségeket számos hemoreológiai paraméter és a keringési perctérfogat, a szisztémás vascularis rezisztenciaindex és a bal kamrai löketfrakció között. Azonban a keringési perctérfogat és a Hct/VV hányados közötti korreláció egymással ellenkező előjelű volt a nők és az 56 éves vagy annál idősebb férfiak alcsoportjának összehasonlításakor (13. ábra). Úgy tekinthetjük, hogy az alapbetegség miatt csökkent keringési perctérfogat annál inkább megközelíti a fiziológiásat, minél magasabb a vér reológiai oxigénszállító kapacitása, vagyis a Hct/VV hányados. Ezt a feltételezés azonban csak a nőkben volt igazolható, a férfiakban a korreláció statisztikai szempontból jelentéktelen volt. További elemzéssel a férfiak csoportját két részre osztva azt derítettük ki, hogy az 56 éves és az ezt

túlhaladott életkorúak alcsoportja szignifikánsan negatív előjelű lineáris összefüggést jelzett a keringési perctérfogat és a Hct/VV hányados között. Ennek az ellentétes nemi korrelációnak az okait (pl. gyógyszereszedési különbségek) és következményeit (mortalitásbeli eltérések) a jövőben vizsgálni szükséges.

#### **5.4.2. A Hct/VV hányados prognosztikai alkalmazása coronariabetegségben**

A fibrinogénszint a plazmaviszkozitás legfontosabb meghatározója. E paraméterek – a Hct-értékkel együtt – a VV fő determinánsai (**4. ábra**). Többszörösen bizonyított tény, hogy a hemoreológiai faktorok (fibrinogén, plazmaviszkozitás, Hct és a VV) a koszorúér-betegség súlyosságának független rizikófaktorai [Ernst 1988, Yarnell 1991, Gagnon 1994, Junker 1998, Koenig 1998, Bogár 2001, Bogár 2002, van der Loo 2005, Baskurt 2006, Marcinkowska-Gapinska 2006]. Azonban a VV-t nem lehetett összefüggésbe hozni a coronariahalálozás kockázatával [Danesh 2000, Ercan 2006]. Ez magyarázható azzal is, hogy a széleskörű epidemiológiai tanulmányokban általában a plazmaviszkozitást és nem a VV-t vizsgálják, mivel az utóbbi mérése – a vér nem-newtoni viselkedése miatt – bonyolult. Tudomásunk szerint a VV-t is figyelembe vevő hosszú távú utánkövetéses vizsgálat eddig nem is készült. Ezen túl a Hct/VV arány szerepével foglalkozó publikációt sem találtunk.

A fibrinogén szerepével kapcsolatban hasonló eredményre jutottunk, mint Woodward és munkatársai. Ők 1238, a North Glasgow MONICA tanulmányban és a Scottish Heart Health Studyban résztvevő beteg adatait vizsgálták, és 1,78-szorosnak találták a fibrinogén szempontjából felső tercilisbe tartozók összhalálozási kockázatát az alsó terciliséhez képest [Woodward 2003]. Tanulmányunkban mindazonáltal nem sikerült igazolni számos klasszikus cardiovascularis rizikófaktor jósló értékét. Ennek egyik oka az

lehet, hogy egy viszonylag súlyosan érintett betegcsoportot vizsgáltunk. Feltételezésünk szerint az említett rizikótényezők jobbára már az utánkövetés kezdete előtt kifejtették hatásukat, és későbbi befolyásuk kevésbé volt jelentős. Ezenfelül a vizsgált paraméterek csak az adott pillanatot tükrözték, és nem volt tudomásunk sem a korábbi abnormalitásokról, melyeket az időközben módosított kezelés már „maszkírozhatott”, sem a paraméterek későbbi alakulását nem ellenőriztük. Megjegyzendő, hogy a „C” és „NC” csoportok (4.4.2.) értékei közötti különbségek a legtöbb rizikótényező esetén a várt tendenciát mutatták, és feltehetően a viszonylag kis mintaméret miatt nem érték el a szignifikancia határát. Hasonlóképpen, a rizikótényezők és a hospitalizációk száma közötti összefüggés is a várakozásoknak megfelelően alakult. Ugyanis egy korábbi vizsgálatban mind a magas (44% feletti) mind az alacsony (36% alatti) Hct-vel rendelkező betegeknél gyakrabban fordult elő kórházi felvétel, mint a köztes értékűeknél [Gagnon 1994]. Többváltozós lineáris regressziós analízissel egyik vizsgált paramétert sem találták független rizikótényezőnek a hospitalizáció gyakorisága szempontjából. Azonban ezt az eredményt – a kis esetszám miatt – fenntartásokkal kell kezelnünk. Másrészt a paraméterek közt jelentős interferenciát feltételezhetünk. Ilyen interferencia jól ismert például a testtömegindex és a lipidparaméterek [Stoltz 1981], a fibrinogén és a plazmaviszkozitás, a Hct és a VV, vagy a kor és a keringési perctérfogat-index között [Lund-Johansen 1988].

Egyéb, a saját vizsgálat értékét korlátozó tényezőkre is fel kell hívnunk a figyelmet. Egy évtizede a koronarográfia sokkal kevésbé hozzáférhető vizsgálat volt, mint manapság, így azt általában csak a legsúlyosabb esetekben végezték el. A vizsgált betegek több mint fele súlyos "háromérbetegségben" szenvedett. Az eloszlás ennyire torz volta miatt nem is készítettünk olyan statisztikát, melyben a koronarográfias pontszám direkt változóként szerepelne. Amikor a túlélést vizsgáltuk, csak a szívbetegség miatti halálozást, mint kemény végpontot vettük figyelembe, és figyelmen kívül hagytunk olyan információkat,

mint későbbi koronarográfia és stent-beültetés vagy revaszkularizációs műtét, jóllehet ezek valószínűleg szintén befolyásolták a túlélést.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a kedvezőtlen Hct/VV arány koszorúér-betegeknél magasabb cardialis halálozási kockázatot jelent. A Hct gyakran, a VV ritkán vizsgált paraméter e betegeknél. A kockázat megítélésénél célszerű lenne a kettő hányadosát is figyelembe venni. Az elgondolás igazolásához a jövőben nagyobb elemszámú és prospektív utánkövetéses vizsgálatokra lesz szükség.

## **5.5. A doktori értekezés összefoglalása és gyakorlati hasznosítása**

**5.5.1.** Elsőként írtam le a leukocyták szedimentációs tulajdonságait vizsgáló módszer elvét és a klinikai gyakorlatban is alkalmazható eszközeit.

**Bogár L, Horváth JA, Tekeres M.** A szisztémás gyulladásos válaszreakció követése leukocyta antiszedimentáció módszerével. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 26: 103-108, 1996.

**Bogár L, Horváth JA, Tekeres M.** Leukocyte motion during gravity sedimentation of whole blood. In: List WF, Müller MM, McQueen MJ (Eds.) *Advances in Critical Care Testing*, Springer-Verlag, Berlin, pp: 13-19, 1997.

**5.5.2.** A leukocyta antiszedimentációs vizsgálatról elsőként bizonyítottam, hogy jól reprodukálhatóan és érzékenyen jelzi a szisztémás gyulladásos válaszreakció megjelenését nyelőcső- és gyomortumor-reszekciós műtétek korai posztoperatív időszakában.

**Bogár L, Horváth JA, Tekeres M.** A szisztémás gyulladásos válaszreakció követése leukocyta antiszedimentáció módszerével. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 26: 103-108, 1996.

**Bogár L, Horváth JA, Tekeres M.** Leukocyte motion during gravity sedimentation of whole blood. In: List WF, Müller MM, McQueen MJ (Eds.) *Advances in Critical Care Testing*, Springer-Verlag, Berlin, pp: 13-19, 1997.

**5.5.3.** Elsőként vizsgáltam azokat a tényezőket, amelyek a leukocyták antiszedimentációs rátájával hozhatóak összefüggésbe. Ennek eredményeként azt találtam, hogy a leukocyták

idegen felszínen mérhető adherenciája, a teljes vér viszkozitása és Hct-értéke valamint az erythrocyta szedimentációs ráta összefüggésbe hozhatóak a LAR-ral.

**Bogár L**, Tekeres M. Leukocyte flotation during gravity sedimentation of the whole blood. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 22: 29-33, 2000.

**5.5.4.** Súlyos szepszis és szeptikus sokk állapotában lévő betegek leukocytáinak flow cytometriás vizsgálatával igazoltam, hogy a nem ülepedő, „könnyű” PMN leukocyták méretükben kisebbek és kevésbé összetett cytoplasmájúak, mint a szedimentálódó „nehéz” PMN-ek.

**Bogár L**, Tarsoly P, Jaksó P. Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 27: 149-153, 2002.

Tarsoly P, **Bogár L**, Jáksó P. A szeptikus betegek granulocytáinak flow-cytometriás tulajdonságai. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 32: 34-38, 2002.

**5.5.5.** Elsőként bizonyítottam, hogy a szisztémás gyulladásos válaszreakció miatt fokozott LAR-t az *in vitro* végzett protamin-, lidocain- és prednizolon-előkezelés jelentősen csökkenti.

**Bogár L**, Horváth JA, Tekeres M. Leukocyták mozgása vörösvértest-süllyedés folyamán. *Orvosi Hetilap* 138: 861-865, 1997.

**Bogár L**, Tarsoly P. Gravity sedimentation of leukocytes is partially independent from erythrocyte sedimentation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 34: 439-445, 2006.

**5.5.6.** Intenzív osztályon ápolott betegek vizsgálatával elsőként igazoltam, hogy a LAR-ral érzékenyebben és specifikusabban jelezhető előre a bacteriaemiás vizsgálat pozitív vagy



negatív eredménye, mint a procalcitoninszint mérésével. A megfigyelés gyakorlati haszna abban jelenik meg, hogy az intenzív osztályon végzett leukocita antiszedimentációs vizsgálat kiegészítő információval szolgál az antibiotikumkezelés megkezdésével kapcsolatos döntésekhez.

**Bogár L,** Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *Journal of Clinical Pathology* 59: 523-525, 2006.

**Bogár L,** Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. A fehérvérsejtek szedimentációs tulajdonságai megváltoznak bakteriémiában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 37: 3-7, 2007.

**5.5.7.** Elsőként mutattam rá, hogy a leukocyták antiszedimentációjának fokozódása és a procalcitonin szérumszintjének emelkedése a fenyegető légzési elégtelenség pontos előrejelzői a nyelőcsődaganat miatt operált betegek korai posztoperatív időszakában. Tehát a leukocita antiszedimentációs vizsgálat a súlyos légzési elégtelenség kialakulásának korai kezelését segítheti a fenti betegcsoportban.

**Bogár L,** Molnár Zs, Tarsoly P, Kenyeres P, Márton S. Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Critical Care* 10: R110, 2006.

**5.5.8.** Egészséges egyének és betegcsoportok vizsgálatával elsőként igazoltam, hogy a Hct/VV hányados individuális értékei – a Hct függvényében ábrázolva – a Gauss-függvényhez jól illeszkedő, harang alakú eloszlást mutatnak. A görbék Hct/VV értékeinek maximuma az egészségesekhez képest a vizsgált betegcsoportokban kisebb értékű, azaz bennük alacsonyabb a vér reológiai oxigénszállító kapacitása, továbbá e

maximumpontoknak a Hct-tengelyre vetített helye a betegekben alacsonyabb, mint az egészségesekben. A Hct/VV hányadosának csoporton belüli maximumértékéhez tartozó Hct-ről az feltételezhető, hogy az megfelel a reológiai szempontból optimális Hct-nek. A vizsgálati eredmények a gyakorlatban tovább segíthetik az optimális Hct megállapítását pl. haemodilutiós kezelésnél ill. transzfúziók alkalmazásánál.

**Bogár L, Tarsoly P, Jaksó P.** Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 27: 149-153, 2002.

**Bogár L, Tóth K, Juricskay I, Késmárky G, Pálfi A.** Az áramlástan szempontból optimális hematokritérték meghatározása. *Transzfúzió* 36: 13-18, 2003.

**Bogár L, Juricskay I, Késmárky G, Kenyeres P, Tóth K.** Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *European Journal of Clinical Investigation* 35: 687-690, 2005.

**5.5.9.** Elsőként írtam le, hogy coronariabetegek Hct/VV hányadosa a keringési rendszer oxigénszállító kapacitásának fontos reológiai jellemzője lehet, amely a keringési perctérfogattal a nőkben pozitív, idős férfiakban negatív lineáris korrelációt mutat.

**Bogár L, Juricskay I, Késmárky G, Fehér G, Kenyeres P, Tóth K.** Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35: 99-103, 2006.

**5.5.10.** Epidemiológiai jellegű utánvizsgálattal elsőként igazoltam, hogy a Hct/VV hányados a coronariabetegek cardiovascularis halálozási kockázatának megbízható jelzője és negatív összefüggésben van a kardiológiai okból sorra kerülő kórházi felvételek számával. A megfigyelés a gyakorlatban a súlyos coronariabetegek hosszú távú kockázatbecsléséhez értékes kiegészítő információval szolgálhat.

Kenyeres P, Juricskay I, Tarsoly P, Késmárky G, Mühl D, Tóth K, **Bogár** L. Az alacsony hematokrit/vérviszkozitás arány mint a koszorúérbetegség halálozási rizikótényezője. Hematológia – Transzfuziológia 39: 110-115, 2006.

Kenyeres P, Juricskay I, Tarsoly P, Késmárky G, Mühl D, Tóth K, **Bogár** L. Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease. Clinical Hemorheology and Microcirculation 38: 51-56, 2008.

## 6. IRODALOMJEGYZÉK

### 6.1. A doktori értekezés irodalomjegyzéke

1. **ACCP/SCCM** (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 20: 864-874, 1992.
2. **Akira S**, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB Journal* 4: 2860-2867, 1990.
3. **Akira S**, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunology* 2: 675-680, 2001.
4. **Angus DC**, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 29: 1303-1310, 2001.
5. **Ansari-Lari MA**, Kickler MA, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *American Journal of Clinical Pathology* 120: 795-499, 2003.
6. **Baskurt OK**, Yalcin O, Gungor F, Meiselman HJ. Hemorheological parameters as determinants of myocardial tissue hematocrit values. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35: 45-50, 2006.
7. **Bates DW**, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, Schwartz JS, Kahn K, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Black E, Johnson BL, Jha A, Platt R. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 176: 1538-1551, 1997.
8. **Bogár L**, Mátrai Á, Walker RT, Flute PT, Dormandy JA. Haemorheological effects of a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist (ketanserin). *Clinical Hemorheology* 5: 115-121, 1985.
9. **Bogár L**. Leucocyte antisedimentation rate: A novel method for evaluation of leucocyte activation. (Abst) *Clinical Hemorheology* 13: 291, 1993.

10. **Bogár L**, Horváth JA, Tekeres M. Leukocyte motion during gravity sedimentation of whole blood. In: WF List, MM Müller and MJ McQueen (Eds.) *Advances in Critical Care Testing*, Springer-Verlag, Berlin, pp: 13-19, 1997.
11. **Bogár L**. Normovolemic hemodilution in patients with inoperable coronary artery stenosis or coronary small vessel disease (syndrome X). *Tromboz, Gemosztaz i Reologia* 8: 7-12, 2001.
12. **Bogár L**. Hemorheology and hypertension: Not "chicken or egg" but two chickens from similar eggs. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 26: 81-83, 2002.
13. **Bogár L**, Juricskay I., Késmárky G., Kenyeres P and Tóth K. Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *European Journal of Clinical Investigation* 35: 687-690, 2005.
14. **Bogár L**, Molnár Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteremia in critical care patients. *Journal of Clinical Pathology* 59: 523-525, 2006.
15. **Bogár L**. A septicus kórfolyamat felmérése a hazai intenzív osztályokon. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 1-2 szám, 1-6, 2007.
16. **Byl B**, Deviare J, Saint-Hubert F, Zech F, Gulbis B, Thys JP. Evaluation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and C-reactive protein plasma levels as predictors of bacteremia in patients presenting signs of sepsis without shock. *Clinical Microbiology and Infection* 3: 306-316, 1997.
17. **Caini G**, Raineri A, Sarno A. Blood rheology in acute myocardial infarction. *Acta Cardiologica* 37: 401-409, 1982.
18. **Calvano SE**, Greenlee PG, Reid AM, deRiestal HF, Shires GT, Antonacci AC. Granulocyte contamination of Ficoll-Hypaque preparations of mononuclear cells following thermal injury may lead to substantial overestimation of lymphocyte recovery. *Journal of Trauma* 28: 353-361, 1988.
19. **Carter C**, McGee D, Reed D, Yano K, Stemmermann G. Hematocrit and the risk of coronary heart disease: The Honolulu Heart Program. *American Heart Journal* 105: 674-679, 1983.
20. **Castelli GP**, Pognani C, Meisner M, Stuaní A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care* 8: R234-241, 2004.

21. **Chien S**, Usami S, Taylor HM, Lundberg JL, Gregersen MI. Effect of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *Journal of Applied Physiology* 21: 81-87, 1966.
22. **Chirouze C**, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J-M, May T, Hoen B. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clinical Infectious Diseases* 35: 156-161, 2002.
23. **Clec'h C**, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 32: 1166-1169, 2004.
24. **Cohen J**. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420: 885-891, 2002.
25. **Cutts JH**. Cell separation. *Methods in Hematology*. Academic Press, New York, pp: 39-69, 1970.
26. **Da Werra I**, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner J-D, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Critical Care Medicine* 25: 607-613, 1997.
27. **Danesh J**, Collins R, Peto R, Lowe GDO. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *European Heart Journal* 21: 515-520, 2000.
28. **Daugherty PA**, Balch CM. Special requirements for isolation of purified lymphocyte populations in infected patients. *Federation Proceedings* 40: 1120-1127, 1981.
29. **Demling RH**. The burn edema process: current concepts. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 26: 207-227, 2005.
30. **Dormandy JA**. Clinical significance of blood viscosity. *Journal of Royal College of Surgery* 47: 211-228, 1970.
31. **Ercan M**, Konukoglu D, Erdem Yesim T. Association of plasma viscosity with cardiovascular risk factors in obesity: an old marker, a new insight. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35: 441-446, 2006.
32. **Ernst E**, Mátrai A. Zum Thema "optimaler Hämatokrit" - Rationale der Hämodilutionstherapie. *Herz Kreislauf* 9: 409-415, 1983.
33. **Ernst E**, König W, Mátrai Á, Keil U. Plasma viscosity and hemoglobin in the presence of cardiovascular risk factors. *Clinical Hemorheology* 8: 507-515, 1988.

34. **Ernst E.** Haemorheology, cardiovascular risk factors and disease (abst). *International Angiology* 15 (Suppl 1): 36, 1996.
35. **Evans PM, O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Chung KF.** Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 91: 643-650, 1993.
36. **Fabry TL.** Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 70: 1572-1576, 1987.
37. **Fendler K, Mátrai Á, Bohenszky Gy.** A vér és a plazma viszkozitásának változása szívinfarktusos betegeken. *Orvosi Hetilap* 120: 203-205, 1979.
38. **Fónay K, Zámbo K, Radnai B.** Secunder polycythaemia okozta hyperviscositas hatása a kisvérköri haemodinamikára és gázcserére idült cor pulmonales betegeknél. *Orvosi Hetilap* 135: 1017-1021, 1994.
39. **Fowkes FG, Pell JP, Donnan PT, Housley E, Lowe GDO, Riemersma RA, Prescott RJ.** Sex differences in susceptibility to etiologic factors for peripheral atherosclerosis. Importance of plasma fibrinogen and blood viscosity. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 14: 862-868, 1994.
40. **Friederich P.** Basic concepts of ion channel physiology and anaesthetic drug effects. *European Journal of Anaesthesiology* 20: 343-353, 2003.
41. **Gaetghens RJ, Kreutz F, Albrecht KH.** Optimal hematocrit for canine skeletal muscle during rhythmic isotonic exercise. *European Journal of Applied Physiology* 41: 27-39, 1979.
42. **Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB.** Hematocrit and the risk of cardiovascular disease – the Framingham study: a 34-year follow-up. *American Heart Journal* 127: 674-682, 1994.
43. **Gerschenson LE, Rotello RJ.** Apoptosis: A different type of cell death, *FASEB Journal* 6: 2450-2455, 1992.
44. **Giddon DB, Odont JL.** In vivo quantification of local anaesthetic suppression of leukocyte adherence. *American Journal of Pathology* 68: 327-338, 1972.
45. **Gillinov AM, Heitmiller RF.** Strategies to reduce pulmonary complications after transhiatal esophagectomy. *Diseases of the Esophagus* 11: 43-47, 1998.
46. **Gin W, Shaw RJ, Kay AB.** Airways reversibility after prednisolone therapy in chronic asthma is associated with alterations in leukocyte function. *American Review of Respiratory Disease* 132: 1199-203, 1985.

47. **Groeneveld** ABJ, Bossink AWJ, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators in patients with fever: Predicting bloodstream infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 8: 1189-1195, 2001.
48. **Gudmundsson** M, Bjelle A. Plasma, serum and whole-blood viscosity variations with age, sex, and smoking habits. *Angiology* 44: 384-391, 1993.
49. **Gustavsson** CG, Persson SU, Larsson H, Persson S. Blood viscosity in healthy subjects and in patients with different cardiovascular diseases. *Clinical Hemorheology* 14: 677-613, 1994.
50. **Hensel** M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox W. Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 89: 93-104, 1998.
51. **Hirakata** H, Kanai H, Fukuda K, Tsuruya K, Ishida I, Kubo M, Hirano T, Hirakata E, Kuwabara Y, Fujishima M. Optimal hematocrit for the maximum oxygen delivery to the brain with recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 53: 354-361, 2000.
52. **Höffkes** HG, Ehrly AM. Optimal hematocrit in patients with intermittent claudication. Exercise induced muscle tissue oxygen pressure after stepwise isovolemic hemodilution. *Clinical Hemorheology* 12: 321-327, 1992.
53. **Höffkes** HG, Ehrly AM. Hematocrit dependent changes of muscle tissue oxygen supply in the lower limb muscle of patients with interpidemittent claudication. *VASA* 21: 350-354, 1992.
54. **Höffkes** HG, Ehrly AM, Franke P, Landgraf H. Optimal hematocrit in patients with peripheral occlusive arterial disease (POAD): Exercise induced muscle tissue pO<sub>2</sub> after isovolemic hemodilution. *Clinical Hemorheology* 16: 321-327, 1996.
55. **Hurley** JC. Reappraisal with meta-analysis of bacteremia, endotoxemia, and mortality in Gram-negative sepsis. *Journal of Clinical Microbiology* 33: 1278-1282, 1995.
56. **ICSH** International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology) ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *Journal of Clinical Pathology* 46: 198-203, 1993.
57. **Iványi** Zs, Péntes I, Madách K. A szepszis és a sokszervi elégtelenség. In: Péntes I, Lencz L (szerk.) *Az aneszteziológia és intenzív terápia tankönyve*, Alliter, pp: 478-515, 2003.



58. **Jaimes** F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Velez G, Upegui N, Machado F. Predicting bacteremia at the bedside. *Clinical Infectious Diseases* 38: 357-362, 2004.
59. **Jakab** L. A szervezeti „acut phasis reactio”. *Orvosi Hetilap* 134: 563-568, 1993.
60. **Jensen** JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine* 34: 2596-2602, 2006.
61. **Jimenez** MF, Watson RW, Parodo J, Evans D, Foster D, Steinberg M, Rotstein OD, Marshall JC. Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Archives of Surgery* 132: 1263-1269, 1997.
62. **Junker** R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Relationship between plasma viscosity and severity of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 18: 870-875, 1998.
63. **Kam** PCA, Ferch NI. Apoptosis: mechanisms and clinical implications. *Anaesthesia* 55: 1081-1093, 2000.
64. **Kannel** WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal* 113: 1006-1010, 1987.
65. **Kern** WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clinical Infectious Diseases* 32: 832-835, 2001.
66. **Késmárky** G, Tóth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemoreological parameters in coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 18: 245-251, 1998.
67. **Koenig** W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease. Results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 18: 768-772, 1998.
68. **Koscielny** J, Latza R, Pruss A, Kiesewetter H, Jung F, Meier C, Schimetta W. Hypervolumetric hemodilution with HES 100/0.5 10% in patients with peripheral arterial occlusive disease (Fontaine, stage II): an open clinical and pharmacological phase IV study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 22: 53-65, 2000.

69. **Lamy M**, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Medicine* 21: S250-S257, 1995.
70. **Liaudat S**, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20: 524-527, 2001.
71. **Lim C-M**, Kim MS, Ahn J-J, Kim M-J, Kwon Y, Lee I, Koh Y, Kim D-S, Kim W-D. Hypothermia protects against endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Intensive Care Medicine* 29: 453-459, 2003.
72. **Linderkamp O**, Meiselman HJ, Wu PYK, Miller FC. Blood and plasma viscosity and optimal hematocrit in the normal newborn infant. *Clinical Hemorheology* 1: 575-584, 1981.
73. **Liu SF**, Malik AB. NK- $\kappa$ B activation as a pathophysiological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal of Physiology -- Lung Cellular and Molecular Physiology* 290: L622-L645, 2006.
74. **Lowe GDO**, Forbes CD. Rheology of cardiovascular disease. Boca Raton, USA, CRC Press, 1988.
75. **Lowe GDO**, Rumley A. Epidemiological studies of hemorheological factors in cardiovascular diseases (Abst). *International Angiology* 15 (Suppl 1): 37, 1996.
76. **Lund-Johansen P**. The hemodynamics of the aging cardiovascular system. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8: S20-S32, 1988.
77. **Luyt CE**, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gilbert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171: 48-53, 2005.
78. **MacGregor RR**. Granulocyte adherence changes induced by hemodialysis, endotoxin, epinephrine, and glucocorticoids. *Annals of Internal Medicine* 86: 35-39, 1977.
79. **MacGregor RR**, Spagnuolo PJ, Lentnek AL. Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin measured with an assay system. *New England Journal of Medicine* 291: 642-646, 1974.
80. **Marcinkowska-Gapinska A**, Kowal P. Blood fluidity and thermography in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in comparison to healthy subjects. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35: 473-479, 2006.

81. **Marshall JC**, Cook DJ, Chistou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable description of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 23: 1638-1652, 1995.
82. **Mátrai Á**, Bogár L, Fendler K. A hematokrit és a fibrinogénszint szerepe a vér rheológiai tulajdonságainak meghatározásában. *Kísérletes Orvostudomány* 31: 204-212, 1979.
83. **McCulloch P**, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *British Medical Journal* 327: 1192-1197, 2003.
84. **Medzhitov PHP**, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388: 394-397, 1997.
85. **Meisner M**, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit of multiple-trauma patients. *Critical Care* 10: R1, 2006.
86. **Mikita J**. Malignus vérképzőszervi betegségek haemorheológiai vonatkozásai. *Magyar Belorvosi Archivum* 44: 25-34, 1991.
87. **Modlin R**, Cheng G. From plankton to pathogen recognition. *Nature Medicine* 10: 1173-1174, 2004.
88. **Molnár Zs**, Szakmány T, Kőszegi T, Tekeres M. Microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomy. *European Journal of Anaesthesiology* 17: 464-465, 2000.
89. **Molnár Zs**, Bogár L. Let's go dynamic with procalcitonin. *Critical Care Medicine* 34: 2687-2688, 2008.
90. **Moreira-Ludewig R**, Healy CT. A rapid microtiter plate method for the detection of lysozyme release from human neutrophils. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 27: 95-100, 1992.
91. **Nash GB**, Jones JG, Mikita J, Christopher B, Dormandy, JA. Effects of preparative procedures and of cell activation on flow of white cell through micropores filters. *British Journal of Haematology* 70: 171-176, 1988.
92. **Nishiwaki H**, Ogura Y, Miyamoto K, Hiroshiba N, Hamada M, Honda Y. Prednisolone, platelet-activating factor receptor antagonist, or superoxide dismutase reduced leukocyte entrapment induced by interferon alpha in retinal microcirculation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 38: 811-816, 1997.

93. **O'Flaherty** JT, Kreutzer DL, Ward PA. Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. *Journal of Immunology* 19: 232-239, 1977.
94. **Pongrácz** E, Nagy E, Benke M, Bernát SI. Hypacusis, tinnitus és vertigo kezelése a haemorrheologia figyelembevételével. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 40: 15-21, 1994.
95. **Ranieri** VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 282: 54-61, 1999.
96. **Romics** L Jr, Frendl Gy, Szabó Gy. A máj sejtszintű és molekuláris eltérései szepszisben és szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) szindrómában. *Orvosi Hetilap* 144: 499-506, 2003.
97. **Schmidt** W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E. Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Anesthesiology* 87: 617-624, 1997.
98. **Shapiro** NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Critical Care Medicine* 34: 1025-1032, 2006.
99. **Simon** L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 39: 206-217, 2004.
100. **Spittler** A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, Boltz-Nitulescu G, Függer R, Roth E. Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1338-1342, 2000.
101. **Stadler** AA, Zilow EP, Linderkamp O. Blood viscosity and optimal hematocrit in narrow tubes. *Biorheology* 27: 779-788, 1990.
102. **Stoltz** JF, Gaillard S, Dehlon A, Palmier C, Benisti G, Lauressergues H, Presles JM. Plasma viscosity and biochemical parameters in the "fatty" rat. *Atherosclerosis* 39:125-129, 1981.
103. **Stoltz** JF, Donner M. Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clinical Hemorheology* 7: 15-23, 1987.
104. **Suzuki** S, Hotchkiss JR, Takahashi T, Olson D, Adams AB, Marini J. Effect of core temperature on ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine* 32:144-149, 2004.

105. **Tangelder** GJ, Arfors KE. Inhibition of leukocyte rolling in venules by protamine and polysaccharides. *Blood* 77: 1665-1671, 1991.
106. **Vales** EC, Abaira V, Sanchez JCC, Garcia MPA, Feijoo AR, Alvarez MJL, Otero JV, Nieto AC, Rey RR, Veloso MTR. A prediction model for mortality of bloodstream infections: Bedside analysis with the Weibull function. *Journal of Clinical Epidemiology* 55: 563-572, 2002.
107. **Van den Akker** ELT, Baan CC, van den Berg B, Russcher H, Joosten K, Hokken-Koelega ACS, Lamberts SWJ, Koper JW. Ficoll-separated mononuclear cells from sepsis patients are contaminated with granulocytes. *Intensive Care Medicine* 34: 912-916, 2008.
108. **Van der Loo** B, Kovacevic T, Krieger E, Banyai S, Banyai M, Amann\_vesti BR, Jagacic D, Rousson V, Koppensteiner R. Blood fluidity and outcome after femoropopliteal percutaneous transluminal angiography (PTA): Role of plasma viscosity and low platelet count in predicting restenosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 32: 159-168, 2005.
109. **von Lilienfeld-Toal** M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IGH, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 23: 539-544, 2004.
110. **Wolf** S, Hoberg A, Bretram B, Jung F, Kiesewetter H, Reim M. Videofluoreszenzangiographische Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit retinalen Arterienverschlüssen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 195: 154-160, 1989.
111. **Woodward** M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Does sticky blood predict a sticky end? Associations of blood viscosity, haematocrit and fibrinogen with mortality in the West of Scotland. *British Journal of Haematology* 122: 645-650, 2003.
112. **Wyllie** DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteremia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *Journal of Clinical Pathology* 58: 352-356, 2005.
113. **Yarnell** JW, Baker IA, Sweetnem PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk

factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 83: 836-844, 1991.

114. **Zoratti** EM, Sedgwick JB, Bates ME, Vrtis RF, Geiger K, Busse WW. Platelet-activating factor primes human eosinophil generation of superoxide. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 6: 100-106, 1992.

## 6.2. A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények jegyzéke

1. **Bogár** L, Horváth JA, Tekeres M. A szisztémás gyulladásos válaszreakció követése leukocyta antiszedimentáció módszerével. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 26: 103-108, 1996.
2. **Bogár** L, Horváth JA, Tekeres M. Leukocyták mozgása vörösvértest-süllyedés folyamán. *Orvosi Hetilap* 138: 861-865, 1997.
3. **Bogár** L, Horváth JA, Tekeres M. Leukocyte motion during gravity sedimentation of whole blood. In: List WF, Müller MM, McQueen MJ (Eds.) *Advances in Critical Care Testing*, Springer-Verlag, Berlin, pp: 13-19, 1997.
4. **Bogár** L, Tekeres M. Leukocyte flotation during gravity sedimentation of the whole blood. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 22: 29-33, 2000. **IF: 0,553**
5. **Bogár** L. Normovolemic hemodilution in patients with inoperable coronary artery stenosis or coronary small vessel disease (syndrome X). *Tromboz, Gemosztáz i Reologia* 8: 7-12, 2001.
6. **Bogár** L. Hemorheology and hypertension: Not "chicken or egg" but two chickens from similar eggs. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 26: 81-83, 2002.  
**IF: 0,623**
7. **Bogár** L, Tarsoly P, Jaksó P. Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 27: 149-153, 2002.  
**IF: 0,623**
8. Tarsoly P, **Bogár** L, Jáksó P. A septicus betegek granulocytáinak flow-cytometriás tulajdonságai. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 32: 34-38, 2002.
9. **Bogár** L, Tóth K, Juricskay I, Késmárky G, Pálfi A. Az áramlástan szempontból optimális hematokritérték meghatározása. *Transzfúzió* 36: 13-18, 2003.

10. **Bogár L**, Juricskay I, Késmárky G, Kenyeres P, Tóth K. Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *European Journal of Clinical Investigation* 35: 687-690, 2005. **IF: 2,684**
11. **Bogár L**, Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *Journal of Clinical Pathology* 59: 523-525, 2006. **IF: 2,245**
12. **Bogár L**, Tarsoly P. Gravity sedimentation of leukocytes is partially independent from erythrocyte sedimentation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 34: 439-445, 2006. **IF: 1,242**
13. **Bogár L**, Juricskay I, Késmárky G, Fehér G, Kenyeres P, Tóth K. Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35: 99-103, 2006. **IF: 1,242**
14. **Bogár L**, Molnár Zs, Tarsoly P, Kenyeres P, Márton S. Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Critical Care* 10: R110, 2006. **IF: 3,116**
15. Kenyeres P, Juricskay I, Tarsoly P, Késmárky G, Mühl D, Tóth K, **Bogár L**. Az alacsony hematokrit/vérviszkozitás arány mint a koszorúérbetegség halálozási rizikótényezője. *Hematológia – Transzfuziológia* 39: 110-115, 2006.
16. **Bogár L**, Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. A fehérvérsejtek szedimentációs tulajdonságai megváltoznak bakteriémiában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 37: 3-7, 2007.
17. Kenyeres P, Juricskay I, Tarsoly P, Késmárky G, Mühl D, Tóth K, **Bogár L**. Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 38: 51-56, 2008. **IF: 0,977**

## 7. SCIENTOMETRIAI MUTATÓK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impact faktora:	13,305
A kandidátusi fokozat előtti közlemények összesített impact faktora:	9,550
A értekezéshez nem kapcsolódó, a kandidátusi fokozat utáni impact faktorok:	28,583
(Az utóbbiból a letter és az editorial: 9,570)	
Az összes közlemény összesített impact faktora:	<b><u>51,438</u></b>
Az összes közlemény összesített impact faktora letterek és editorial nélkül:	<b><u>41,868</u></b>
Összes független idézettség	<b>253</b>

## 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki néhai Mátrai Árpád doktornak, aki tudományos diákköri hallgatóként megismertette velem a klinikai kutatómunka felelősségét és szépségeit. Hálás vagyok munkahelyi vezetőmnek, Tekeres Miklós professzornak, akinek baráti segítségét, támogatását, biztatását mindig élvezhettem. Ugyancsak sokat köszönhetek John Dormandy érsebész professzornak is, aki 1984-ben a londoni tanulmányutamon segítette a klinikai kutatómunkámat. A munkatársaim közül Tóth Kálmán és Molnár Zsolt professzoroknak, Juricskay István docensnek, Késmárky Gábor adjunktusnak, Tarsoly Piroska tanársegédnek és Kenyeres Péter PhD-hallgatónak köszönöm a baráti támogatásukat, szakmai, módszertani ötleteiket.

A doktori értekezésben leírt vizsgálatok megvalósítását sokan tevőlegesen segítették. Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézete asszisztensei, Szepes Lajosné és Döme Tiborné mindig pontos, értékes munkáját. Hálás vagyok az intenzív osztályok ápolóinak és valamennyi orvoskollégának, akik a vizsgálati mintákról rendszeresen gondoskodtak.

Végül köszönöm valamennyi családtagomnak az értekezés elkészítését megelőző 2 évtizednyi türelmüket, biztatásukat.